

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

А.М. Ли́ла, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Заместитель главного редактора

Д.А. Сычев, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории тромбозов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Научный редактор

Т.В. Дубинина, к.м.н., заведующая лабораторией медико-социальных проблем ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.И. Алексеева, д.м.н., член-корр. РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», заведующая кафедрой педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Л.И. Алексеева, д.м.н., заведующая лабораторией остеоартрита, отделом метаболических заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Б.С. Белов, д.м.н., заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Е.И. Бялик, д.м.н., травматолог-ортопед, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник лаборатории ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

А.И. Дубиков, д.м.н., профессор, заведующий ревматологическим отделением Городской клинической больницы №2 Владивостока, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист ревматолог Приморского края, Владивосток

И.А. Зборовская, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» Минобрнауки России, Волгоград

А.Е. Каратеев, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

2022;16(2)

Т.В. Коротаева, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией спондилоартритов и псориатического артрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

М.М. Костик, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

С.В. Лапин, к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Минздрава России, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Г.В. Лукина, д.м.н., руководитель отдела ревматологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

Т.А. Раскина, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово

А.П. Ребров, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

С.О. Салугина, д.м.н., ведущий научный сотрудник детского ревматологического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Е.А. Таскина, к.м.н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Н.В. Торопцова, д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

П.А. Шестерня, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Н.А. Шостак, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, медицинский факультет имени Саклера, Тель-Авивский университет, Рамат-Авив, Израиль

А. Баланеску, профессор, Госпиталь Св. Марии, Университет медицины и фармации «Карол Давила», Бухарест, Румыния

Л. Гроппа, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии Государственного университета медицины и фармакологии им. Н. Тестемичану, председатель Ассоциации ревматологов Республики Молдова, Кишинев, Молдова

Е. Кухарж, профессор, кафедра внутренних болезней и ревматологии Медицинского университета Силезии, Катовице, Польша

М. Матуччи-Церинич, профессор, Университет Флоренции, Флоренция, Италия

К. Селми, профессор, Университет Милана, Милан, Италия

Г. Тогизбаев, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по постдипломному образованию Министерства здравоохранения Республики Казахстан, председатель ОО «Казахская коллегия ревматологов», заведующий отделением терапии №2 (ревматологии) НИИ Кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Республика Казахстан

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
115093, Москва, Партийный пер., д. 1,
корп. 58, оф. 45,

Телефон: (495) 926-78-14
e-mail: info@ima-press.net;
podpiska@ima-press.net

При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых
материалов. Ответственность за содержа-
ние рекламы несут рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия.
ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.

Современная ревматология. 2022;16(2):1–107

Подписано в печать 14.04.2022

Отпечатано в типографии «Принт Хаус»

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс в каталоге «Роспечать»: 70678

Электронная версия журнала — на сайте издательства ООО «ИМА-ПРЕСС»: <http://mrj.ima-press.net>;
в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>

The journal is included in the list of scientific periodicals of the Russian Federation, which are recommended for publishing the main results of dissertations on the scientific degree of Candidate of Science and on the degree of Doctor of Science

MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

IT IS A PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL Published since 2007

The journal
is included in the
S C O P U S
a b s t r a c t
d a t a b a s e

2022;16(2)

EDITOR-IN-CHIEF

Professor A.M. Lila, MD, Director, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Head, Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Deputy Editor-in-Chief

Professor D.A. Sychev, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Executive Secretary

O.N. Egorova, MD, Leading Researcher, Laboratory of Thromboinflammation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Scientific Editor

T.V. Dubinina, Cand. Med. Sci., Head, Laboratory for Sociomedical Problems of Rheumatology, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

EDITORIAL BOARD

E.I. Alekseeva, Professor, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Rheumatology, Research Center for Children's Health; Head, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

L.I. Alekseeva, MD, Head, Laboratory of Osteoarthritis, Department for Metabolic Joint Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

B.S. Belov, MD, Head, Laboratory for Comorbid Infections and Drug Therapy-Safety Monitoring, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

E.I. Byalik, MD, Traumatologist/Orthopedist, Higher-Category Physician, Leading Researcher, Laboratory for Orthopedic Rheumatology and Rehabilitation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

A.I. Dubikov, Professor, MD, Head, Department of Rheumatology, Vladivostok City Clinical Hospital Two; Head, Department of Internal Medicine, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia; Principal Freelance Rheumatologist of the Primorsk Territory, Vladivostok

I.A. Zborovskaya, Professor, MD, Director, A.B. Zborovskiy Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Ministry of Education and Science of Russia, Volgograd

A.E. Karateev, Professor, MD, Head, Laboratory for Pathophysiology of Pain and Clinical Polymorphism in Musculoskeletal Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

T.V. Korotaeva, Professor, MD, Head, Laboratory for Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

M.M. Kostik, Professor, MD, Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

S.V. Lapin, Cand. Med. Sci., Head, Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, Ministry of Health of Russia; Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

G.V. Lukina, MD, Head, Department of Rheumatology A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow

T.A. Raskina, Professor, MD, Head, Department for Propaedeutics of Internal Diseases, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo

A.P. Rebrov, Professor, MD, Head, Department of Hospital Therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov

S.O. Salugina, MD, Leading Researcher, Department of Pediatric Rheumatology, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

E.A. Taskina, PhD, Senior Research Fellow, Department of Metabolic bone and Joint diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

N.V. Toroptsova, MD, Head, Laboratory of Osteoporosis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

P.A. Shesternya, Professor, MD, Internal Medicine Department One, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk

N.A. Shostak, Professor, MD, Head, Acad. A.I. Nesterov Department of Intermediate Level Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

H. Amital, Professor, MD, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel

A. Balanescu, Professor, MD, St. Mary Hospital, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

L. Groppa, Professor, MD, Head, Department of Rheumatology, N. Testemitanu State University of Medicine and Pharmacology; Chairman, Association of Rheumatology of the Republic of Moldova, Chisinau, Moldova

E. Kucharz, Professor, MD, Department of Internal Medicine and Rheumatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

M. Matucci-Cerinic, FRCP, FACR, FBSR, Hon Professor of Rheumatology, the University of Florence, Florence, Italy

C. Selmi, Professor, University of Milan, Milan, Italy

G. Togizbayev, Professor, MD, Chief Freelance Specialist in Postgraduate Education, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; Chairman, Kazakh College of Rheumatology; Head, Therapy (Rheumatology) Department Two, Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Белов Б.С., Попкова Т.В., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В.

Вакцинация при системной красной волчанке: современное состояние проблемы	7
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А., Зоткин Е.Г.

Труднолечимый ревматоидный артрит (difficult-to-treat RA) в клинической практике ревматологического стационара. Первый взгляд	13
---	----

Amira Elsabagh Abdou, Heba Abd-Elwahab Selim, Amany Mohamed Mohyeldin, Marwa Ahmed Hany

C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Albumin to Fibrinogen Ratio in Rheumatoid Arthritis Patients	21
--	----

Переверзина Н.О., Круглова Л.С., Коротаева Т.В., Лиля А.М.

Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориатического артрита. Часть 2	26
---	----

Каратеев А.Е., Полищук Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н., Нестеренко В.А.,
Потапова А.С., Глухова С.И., Лиля А.М., Сарапулова А.В., Мухин А.А., Люцина О.С.,
Левашева Л.А., Крюкова Е.В., Клейн Д.К., Кичай Н.В., Кабалык М.А., Доброхотова Н.Э.,
Грбовецкая Ю.Ю., Благодарева Л.А., Зонина Е.В., Цвингер С.М., Попов П.П.

Результаты открытого многоцентрового неинтервенционного исследования клинической эффективности и переносимости эторикоксиба при остеоартрите и неспецифической боли в спине с дополнительной оценкой влияния препарата на «центральные» проявления боли	34
---	----

Попов А.А., Изможерова Н.В., Гетманова Н.А.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и остеоартрит коленных суставов: особенности клинических проявлений и состояния углеводного обмена	43
--	----

Каратеев А.Е., Лиля А.М.

Терапевтический потенциал лекарственного препарата на основе неомыляемых соединений авокадо и сои при лечении остеоартрита: данные российских и международных исследований (описательный обзор)	48
---	----

Торопцова Н.В., Ефремова А.О., Короткова Т.А., Добровольская О.В.,
Демин Н.В., Феклистов А.Ю., Самаркина Е.Ю., Черкасова М.В.

Лечение остеопороза в клинической практике: первый опыт применения российского генерического препарата золедроновой кислоты	56
---	----

Теплякова О.В., Морозова А.А.

Использование телемедицинского консультирования в ревматологии в период пандемии COVID-19	62
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Воробьева О.В., Романова Л.П.

Изменения органов после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с системной склеродермией по данным аутопсии	69
---	----

ОБЗОРЫ

Каледа М.И., Федоров Е.С.

Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера	74
---	----

Решетняк Т.М., Чельдиева Ф.А., Черкасова М.В., Лиля А.М.

Клиническое значение антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин	81
---	----

Полищук Е.Ю., Каратеев А.Е.

Проблема длительного контроля боли при хронических ревматических заболеваниях	87
---	----

Сарвилина И.В., Лиля А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю., Шавловская О.А., Таскина Е.А.

Анализ механизмов развития нейроревматологических последствий COVID-19 и возможности их фармакологической коррекции	92
---	----

Лиля А.М., Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г.

Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения	99
--	----

ЮБИЛЕЙ

.....	107
-------	-----

C O N T E N T S

LECTURE

Belov B.S., Popkova T.V., Tarasova G.M., Muravieva N.V.

Vaccination in persons with systemic lupus erythematosus: the current state of the problem	7
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Gordeev A.V., Matyanova E.V., Olyunin Yu.A., Galushko E.A., Zotkin E.G.

Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in the clinical practice of a rheumatological hospital. First look	13
--	----

Amira Elsabagh Abdou, Heba Abd-Elwahab Selim, Amany Mohamed Mohyeldin, Marwa Ahmed Hany

C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Albumin to Fibrinogen Ratio in Rheumatoid Arthritis Patients	21
--	----

Pereverzina N.O., Kruglova L.S., Korotaeva T.V., Lila A.M.

Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 2	26
---	----

*Karateev A.E., Polishchuk E.Yu., Filatova E.S., Amirdzhanova V.N., Nesterenko V.A.,
Potapova A.S., Glukhova S.I., Lila A.M., Sarapulova A.V., Mukhin A.A., Lyusina O.S.,
Levasheva L.A., Kryukova E.V., Klein D.K., Kichai N.V., Kabalyk M.A., Dobrokhotova N.E.,
Grabovetskaya Yu.Yu., Blagodareva L.A., Zonova E.V., Zwinger S.M., Popov P.P.*

Results of an open multicenter non-interventional study of clinical efficacy and tolerability of etoricoxib in osteoarthritis and nonspecific back pain with additional evaluation of the effect of the drug on the «central» manifestations of pain	34
---	----

Popov A.A., Izmozherova N.V., Getmanova N.A.

Undifferentiated connective tissue dysplasia and knee osteoarthritis: clinical manifestations and the state of carbohydrate metabolism	43
---	----

Karateev A.E., Lila A.M.

Therapeutic potential of a drug based on avocado and soy unsaponifiable compounds in the treatment of osteoarthritis: data from Russian and international studies (descriptive review)	48
---	----

*Toroptsova N.V., Efremova A.O., Korotkova T.A., Dobrovolskaya O.V.,
Demin N.V., Feklistov A.Yu., Samarkina E.Yu., Cherkasova M.V.*

Treatment of osteoporosis in clinical practice: first experience with the Russian generic drug of zoledronic acid	56
---	----

Teplyakova O.V., Morozova A.A.

Use of telemedicine consultations in rheumatology during the COVID-19 pandemic	62
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Vorobeva O.V., Romanova L.P.

Organ changes after SARS-CoV-2 infection in a patient with systemic sclerosis according to autopsy	69
--	----

REVIEWS

Kaleda M.I., Fedorov E.S.

Significance of hyperferritinemia as a diagnostic and prognostic biomarker	74
--	----

Reshetnyak T.M., Cheldieva F.A., Cherkasova M.V., Lila A.M.

Clinical significance of antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex	81
---	----

Polishchuk E.Yu., Karateev A.E.

The problem of long-term pain control in chronic rheumatic diseases	87
---	----

Sarvilina I.V., Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Shavlovskaya O.A., Taskina E.A.

Analysis of the mechanisms of development of neurorheumatological consequences of COVID-19 and the possibility of their pharmacological correction	92
---	----

Lila A.M., Taskina E.A., Alekseeva L.I., Kashevarova N.G.

Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): new applications	99
--	----

ANNIVERSARY	107
-------------------	-----

Вакцинация при системной красной волчанке: современное состояние проблемы

Белов Б.С., Попкова Т.В., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Вакцинация играет важную роль в профилактике инфекций у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. При вакцинации пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), как и с другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, большое значение придается ее безопасности, включая нивелирование рисков основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов. Многие практикующие врачи продолжают считать аутоиммунные заболевания противопоказанием для вакцинации из-за предполагаемой возможности их обострения и снижения эффективности вакцины на фоне активной иммуносупрессивной терапии.

В лекции представлены современные данные об иммуногенности, эффективности и безопасности вакцин против ряда инфекций, вызываемых вирусами гриппа, гепатита В, Herpes zoster, папилломы человека, COVID-19 и пневмококком, у больных СКВ.

Показано, что преимущества вакцинации у больных СКВ существенно превосходят риск нежелательных явлений или обострений заболевания. В то же время отмечено, что проблема вакцинации таких пациентов требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: системная красная волчанка; коморбидные инфекции; грипп; пневмококковая инфекция; гепатит В; Herpes zoster; вирус папилломы человека; COVID-19; вакцинация.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Попкова ТВ, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Вакцинация при системной красной волчанке: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2022;16(2):7–12

DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-7-12

Vaccination in persons with systemic lupus erythematosus: the current state of the problem *Belov B.S., Popkova T.V., Tarasova G.M., Muravieva N.V.*

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Vaccination plays an important role in the prevention of infectious diseases in patients with immunoinflammatory diseases. When vaccinating patients with systemic lupus erythematosus (SLE), as with other immunoinflammatory rheumatic diseases, its safety is of great importance, including mitigating the risks of the primary disease or the development of new autoimmune phenomena. Many practitioners continue to consider autoimmune diseases as a contraindication for vaccination due to the perceived possibility of their exacerbation and reduced vaccine effectiveness during active immunosuppressive therapy.

The lecture presents current data on the immunogenicity, efficacy and safety of vaccines against a number of infections caused by influenza viruses, hepatitis B, Herpes zoster, human papilloma viruses, COVID-19 and pneumococcus in patients with SLE.

It has been shown that the benefits of vaccination in patients with SLE significantly outweigh the risk of adverse events or exacerbations of the disease. At the same time, it was noted that the problem of vaccination of such patients requires further study.

Key words: systemic lupus erythematosus; comorbid infections; flu; pneumococcal infection; Hepatitis B; Herpes zoster; human papilloma virus; COVID-19; vaccination.

Contact: Boris Segeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Popkova TV, Tarasova GM, Muravieva NV. Vaccination in persons with systemic lupus erythematosus: the current state of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):7–12. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-7-12

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ), характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным молекулам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. В основе аутоиммунных процессов при СКВ лежит нарушение иммунологической толерантности, приводящее к неконтролируемой активации В-клеточного иммунного ответа под действием комбинации генетической (и эпигенетической) предрасположенности, факторов внешней среды и кишечного дисбиоза [2].

Пациенты с СКВ имеют значимо более высокий риск развития инфекций различной локализации по сравнению со здоровыми лицами. Результаты исследования, проведенного в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), показали, что частота серьезных коморбидных инфекций (СКИ), потребовавших госпитализации или внутривенного введения антибактериальных препаратов, при СКВ составила 38,1%. Наиболее частой СКИ была пневмония — 61,9% [3]. Данные метаанализа J.M. Pego-Reigosa и соавт. [4] также подтвердили

статистически значимое повышение риска инфекций при данном заболевании: общий относительный риск (ОР) СКИ — 2,96 (95% доверительный интервал, ДИ 1,28–6,83). При этом для пневмонии ОР достигал 2,58 (95% ДИ 1,8–3,7), для опоясывающего герпеса — 2,5 (95% ДИ 2,36–2,65) и для туберкулеза — 6,11 (95% ДИ 3,61–10,33).

Инфекции являются ведущей причиной смерти при СКВ, уступая лишь активности болезни, а в ряде случаев и опережая ее, и относятся к основным предикторам летального исхода [5].

Решить все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии, как и в других областях медицины, только с помощью антибиотиков невозможно. Поэтому в ближайшем будущем большое внимание будет уделено созданию, совершенствованию и внедрению в клиническую практику различных вакцин.

В 2019 г. экспертами EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) был опубликован обновленный вариант рекомендаций по вакцинации взрослых пациентов с аутоиммунными воспалительными РЗ. Авторы обратили внимание на необходимость проведения дальнейших мероприятий, нацеленных на информирование ревматологического сообщества и врачей смежных специальностей о вакцинации [6]. Важность таких мер была подчеркнута и в рекомендациях EULAR по ведению больных СКВ [7]. Однако многие практикующие врачи продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации из-за предполагаемой опасности их обострения и снижения эффективности вакцины на фоне активной иммуносупрессивной терапии.

В лекции проанализированы исследования преимущественно последних лет, посвященные безопасности, иммуногенности и эффективности вакцинации у больных СКВ.

Риск развития СКВ после вакцинации

Вакцинация при СКВ, как и при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), поднимает вопросы, связанные в первую очередь с ее безопасностью, включая нивелирование рисков основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов.

Безопасность иммунизации больных СКВ была изучена в международном многоцентровом исследовании «случай-контроль», включавшем 105 пациентов с СКВ и 712 здоровых лиц. В течение 24 мес до появления первых симптомов 21% больных СКВ и до включения в исследование 25,4% здоровых лиц получили по меньшей мере одну вакцину (от дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита или вируса гепатита В). Было показано, что применение вакцин не увеличивает риск развития СКВ (ОР 0,9; 95% ДИ 0,5–1,5). Также не обнаружено связи между СКВ и изученными потенциально вмешивающимися (конфаундер) факторами, включая курение, употребление алкоголя, отягощенный семейный анамнез и др. [8].

По данным другой работы, в которой оценивалась связь между иммунизацией четехвалентной вакциной против вируса папилломы человека (ВПЧ) и развитием аутоиммунных состояний с использованием базы добровольных/спонтанных

сообщений о вакцинальных нежелательных явлениях — НЯ (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS), до дебюта заболевания пациенты с СКВ значимо чаще получали указанную вакцину по сравнению с контролем (отношение шансов, ОШ 7,6; 95% ДИ 3,4–19,4) [9]. Однако к интерпретации полученных результатов следует подходить с определенной долей скепсиса, так как в VAERS могут поступать сообщения от любых лиц — медицинских работников, представителей фарминдустрии, пациентов или членов их семей. Эти сообщения обладают значительной долей субъективизма, могут различаться по качеству и полноте, дублировать друг друга и порой содержать ошибочную информацию [10].

Следует отметить, что анализ исследований, включавших более 1 млн участников, подтвердил благоприятный профиль безопасности данной вакцины, отсутствие развития серьезных НЯ (в том числе аутоиммунных заболеваний), а также ее высокую эффективность на популяционном уровне. На основании представленных данных ключевые медицинские и регулирующие организации всего мира продолжают рекомендовать рутинную вакцинацию против ВПЧ [11].

Применение различных вакцин при СКВ

Грипп. По данным ВОЗ, ежегодные эпидемии гриппа могут поражать от 5 до 15% населения мира. В 2017 г. зарегистрировано более 54 млн случаев инфекций нижних дыхательных путей, вызванных вирусами гриппа. При этом приблизительно 9,5 млн человек были госпитализированы, а у 8 млн заболевание протекало в тяжелой форме, что привело к 145 тыс летальных исходов [12].

Y. Huang и соавт. [13] выявили статистически значимые различия в показателях серопротекции¹ между пациентами с СКВ и здоровыми лицами (контроль) для гриппозного штамма H1N1 (ОР 0,79; 95% ДИ 0,73–0,87) и штамма В (ОР 0,75; 95% ДИ 0,65–0,87), но не для штамма H3N2 (ОР 0,84; 95% ДИ 0,68–1,03). Прием иммунодепрессантов, глюкокортикоидов (ГК) и азатиоприна был связан с более низкими показателями серопротекции. Повышения частоты НЯ у вакцинированных пациентов с СКВ не обнаружено.

По данным другого метаанализа, поствакцинальный ответ против гриппозного штамма H1N1 был значимо снижен у больных СКВ в отношении и сероконверсии² ($p < 0,00001$), и серопротекции ($p < 0,00001$), как и уровень серопротекции для штамма H3N2 ($p < 0,0001$). Для штамма В показатели сероконверсии и серопротекции у пациентов с СКВ и контрольной группы не различались [14].

Вакцина против гриппа, как правило, безопасна, хотя она может временно вызывать выработку различных аутоантител. У некоторых пациентов с СКВ после вакцинации против гриппа были повышены титры антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), которые вернулись к исходному уровню через 12 нед. При этом об обострениях заболевания не сообщалось [15].

Пневмококковая инфекция. Пневмония у больных СКВ развивается часто и является одной из ведущих причин летального исхода. В ретроспективном исследовании показано, что инвазивные пневмококковые инфекции, включая пневмонию, у больных СКВ встречались в 13 раз (!) чаще, чем в

¹Уровень серопротекции — доля лиц, выраженная в процентах, с защитным титром антител 1:40 через 21–28 дней после вакцинации.

²Уровень сероконверсии — суммарная доля лиц, выраженная в процентах, с повышением титра от серонегативного (<1:40) до серопозитивного ($\geq 1:40$) или с четырехкратным приростом титра антител после вакцинации, если до вакцинации титр был $\geq 1:40$.

популяции (210 и 15,6 на 100 тыс. пациенто-лет соответственно) [16].

В ранних работах, посвященных вакцинации пациентов с СКВ от пневмококковой инфекции, продемонстрированы достаточный постиммунизационный ответ, а также отсутствие случаев обострения заболевания [17–19]. В открытом проспективном наблюдении за 54 больными СКВ, из которых 28 получали иммуносупрессивные препараты, было отмечено, что данная терапия статистически значимо снижает поствакцинальный уровень пневмококкового IgG [20]. Однако, по данным других авторов, 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ-23) сохраняла иммуногенность при СКВ без изменения показателя SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [14].

В исследовании, выполненном в НИИР им. В.А. Насоновой, включавшем 61 больного СКВ, через 1 год наблюдения число ответивших на вакцинацию ППВ-23 составило 61,5%, а не ответивших — 38,5%. Выявлено снижение вакцинального ответа у пациентов, получавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), по сравнению с больными, не применявшими такую терапию (40 и 75% соответственно; $p=0,02$). Прием ГК в дозе >10 мг/сут не приводил к более значимому снижению вакцинального ответа по сравнению с другими пациентами. За время наблюдения (1 год) не зарегистрировано ни одного случая обострения СКВ, достоверно связанного с проведенной вакцинацией, а также новых аутоиммунных феноменов [21].

В соответствии с рекомендациями ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) [22] и Федеральными клиническими рекомендациями [23] вакцинацию взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, необходимо начинать с 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-13), после которой (не менее чем через 8 нед) может быть введена ППВ-23, а ревакцинация ППВ-23 проводится через 5 лет. Однако подобный подход к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов с СКВ представляется недостаточно обоснованным и требует дальнейшего изучения и подтверждения целесообразности в ходе соответствующих клинических исследований. Остается неясным вопрос об иммуногенности ПКВ-13 у больных СКВ на фоне проводимой терапии, например ритуксимабом, с учетом выраженного ингибирующего влияния последнего на поствакцинальный ответ. Французские исследователи показали, что последовательное применение ПКВ-13 и ППВ-23 безопасно у больных СКВ, но не дает преимуществ в иммуногенности по сравнению с назначением только ППВ-23 [24].

Эксперты EULAR считают, что на основе имеющихся данных об эффективности, иммуногенности и безопасности сложно рекомендовать конкретную пневмококковую вакцину и что определенную роль при выборе вакцины может играть ее стоимость [6].

Вирусный гепатит В (ВГВ). По данным бразильских исследователей, которые оценивали безопасность и эффективность иммунизации рекомбинантной ДНК-вакциной против ВГВ у 28 больных СКВ в возрасте 18–50 лет с отсутствием активности (SLEDAI <4) и серологических ВГВ-показателей, адекватная сероконверсия была достигнута более чем в 93% случаев. Существенных изменений SLEDAI не отмечено [25].

Ранее была показана возможная временная взаимосвязь вакцинации против ВГВ с развитием симптомов СКВ [26].

С учетом этого, в соответствии с рекомендациями EULAR, вакцинацию против ВГВ назначают только серонегативным по ВГВ больным СКВ из групп риска (путешествие в эндемичные регионы или проживание в этих регионах, медицинский персонал, наличие инфицированных домочадцев, наркомания с зависимостью от внутривенного введения наркотиков, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с ВГВ-инфекцией (инфицированные иглы, укушенные раны и т. д.) показана бустерная вакцинация или пассивная иммунизация.

Опоясывающий герпес (Herpes zoster, HZ). Герпес-вирусные инфекции являются одними из наиболее значимых при СКВ. Само по себе наличие СКВ является фактором риска развития инфекции, вызванной HZ ($p<0,001$) [27]. А. Kwan и соавт. [28] установили, что заболеваемость HZ среди больных СКВ составила 14 случаев на 1000 человеко-лет, распространенность — 30,5%. О развитии HZ в течение 5 лет после установления диагноза СКВ сообщили 35,4% больных, 6–10 лет — 14,6%, более 10 лет — 50%. По данным одномерного и многомерного регрессионного анализа, независимыми факторами, связанными с риском возникновения HZ, были лимфопения ($p=0,01$) и доза ГК ($p=0,0001$). Абсолютное большинство пациентов (84,3%) ранее никогда не получали противогерпетическую вакцину.

J.M. Guthridge и соавт. [29] при оценке безопасности и иммуногенности живой аттенуированной противогерпетической вакцины Zostavax у 10 больных СКВ с индексом SLEDAI <4 , получавших преднизолон <10 мг/сут, и 10 здоровых лиц, не выявили в поствакцинальном периоде эпизодов HZ, серьезных НЯ или обострений СКВ. Иммунный ответ на вакцину был сопоставимым в обеих группах. В соответствии с рекомендациями EULAR данную вакцину следует применять у больных СКВ за 4 нед до начала лечения ГИБП.

ВПЧ. Инфекции, вызванные ВПЧ, являются нередким осложнением СКВ, отличаются высокой контагиозностью и значительным уровнем малигнизации. Было показано, что при СКВ инфицирование ВПЧ наблюдается практически в 3 раза чаще, чем в контроле (20,2 и 7,3% соответственно; $p=0,0001$). В группе ВПЧ-позитивных больных СКВ прослежена взаимосвязь уровня инфицированности со средними кумулятивными дозами циклофосфана ($p=0,049$) и преднизолона ($p=0,02$) [30]. Однако показатели тестирования и вакцинации против ВПЧ у женщин с СКВ остаются низкими [31]. Вероятно, это связано с сообщениями о случаях возникновения аутоиммунных расстройств после вакцинации против ВПЧ [32, 33]. В то же время в популяционных исследованиях не обнаружено нарастания частоты новых иммунопатологических феноменов у девочек и женщин, ранее имевших аутоиммунную патологию, после иммунизации четырехвалентной вакциной против ВПЧ [34, 35]. С учетом этого рабочая группа экспертов EULAR согласилась с тем, что следует поощрять вакцинацию против ВПЧ у больных ИБРЗ, уделяя особое внимание пациентам с СКВ [6].

SARS-CoV-2. Спустя 2 года проблема COVID-19 сохраняет свою социальную и медицинскую значимость. У больных СКВ с COVID-19 значительно увеличивается риск госпитализации, в том числе в отделения интенсивной терапии, а также применения искусственной вентиляции легких, развития инсульта, венозных тромбозов и сепсиса по сравнению пациентами без этой инфекции [36]. При этом риск летального исхода между 30-м и 90-м днем пребывания

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

в больнице по поводу органной недостаточности, связанной с COVID-19, составил 1,83 (1,05–3,20; $p=0,03$). Следовательно, вакцинация больных СКВ против SARS-CoV-2 является крайне необходимой [37].

По данным P. Izmirly и соавт. [38], у пациентов с СКВ выявлены более низкие значения IgG-антител против рецептор-связывающего домена шипового белка вируса по сравнению со здоровым контролем ($p=0,01$). В качестве предикторов сниженного поствакцинального ответа рассматриваются исходно нормальный уровень анти-дсДНК ($p=0,023$), лечение преднизолоном ($p=0,021$) или любым иммуносупрессивным препаратом ($p=0,01$). L. Boekel и соавт. [39] сообщили, что среди пациентов с ИБПЗ, в том числе с СКВ, ранее не переносивших инфекцию SARS-CoV-2, частота сероконверсии после первой антиковидной вакцинации была значимо меньшей, чем в контрольной группе ($p<0,001$). Кроме того, вероятность достижения поствакцинальной сероконверсии также была значимо меньше у больных, получавших терапию анти-В-клеточными препаратами ($p=0,0001$). Сходные результаты продемонстрированы V. Furer и соавт. [40], которые обнаружили низкие показатели поствакцинальной сероконверсии у пациентов с СКВ и влияние на иммуногенность вакцины терапии ГК и анти-В-клеточными препаратами ($p<0,001$ в обоих случаях). Данные метаанализа подтвердили снижение показателей сероконверсии при СКВ по сравнению с контролем (отношение шансов 0,14; 95% ДИ 0,03–0,74) [41]. В других исследованиях также были получены данные об отрицательном влиянии ряда антиревматических препаратов на постиммунизационный ответ у больных РЗ, включая СКВ, при использовании различных вакцин против SARS-CoV-2 [42–44].

С целью нивелирования указанного выше негативного эффекта в рекомендациях Ассоциации ревматологов России (АРР) вакцинацию больных СКВ против SARS-CoV-2 предлагается проводить на фоне низкой воспалительной активности или ремиссии, оптимально за 4 нед до начала терапии

препаратами с предполагаемой иммуносупрессивной активностью. Если пациенты с СКВ уже получают противовоспалительную терапию, эксперты АРР рекомендуют соблюдать определенные интервалы между вакцинацией и применением некоторых препаратов (микофенолата мофетил, ритуксимаб, циклофосфан и ГК в виде пульс-терапии) [45].

Вакцинация больных СКВ против SARS-CoV-2 представляется в достаточной степени безопасной. В ходе международного исследования VACOLUP только 3% пациентов сообщили о клинически подтвержденном обострении СКВ с преобладанием костно-мышечных симптомов, утомляемости, кожных высыпаний и лихорадки, развившихся в среднем через 3 дня после вакцинации против COVID-19. Наличие обострения болезни в течение года до вакцинации повышало риск рецидива СКВ в поствакцинальном периоде ($p<0,01$). Значимых ассоциаций между развитием НЯ или обострения СКВ и проводимой терапией не зарегистрировано. Предполагается, что в среднем небольшой промежуток времени между вакцинацией и началом обострения может затруднять разграничение фактического рецидива СКВ и ожидаемых поствакцинальных НЯ. Таким образом, полученная частота обострения может быть завышенной и отличаться от фактической [46].

Следует отметить, что каких-либо изменений SLEDAI-2K после иммунизации мРНК-вакциной не наблюдалось [47].

Заключение

Таким образом, вакцинация больных СКВ с целью предупреждения наиболее актуальных в настоящее время инфекций представляется в достаточной степени иммуногенной, эффективной и безопасной. Преимущества вакцинации существенно превосходят риск НЯ или обострений заболевания. Вместе с тем много вопросов, связанных с вакцинацией, требуют изучения, так как «несомненный признак истинной науки — сознание ничтожности того, что знаешь, в сравнении с тем, что раскрывается» (Л.Н. Толстой).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Начно-практическая ревматология. 2020;58(1):5-14. [Solov'yev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(1):5-14. (In Russ.).]
2. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2020 Jun;21(6):605-14. doi: 10.1038/s41590-020-0677-6
3. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ, и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). Медицинский совет. 2019;(9):86-91. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FSBI RIR named after V.A. Nasonova). *Meditsinskii Sovet*. 2019;(9):86-91. (in Russ.).]
4. Pego-Reigosa JM, Nicholson L, Pooley N, et al. The risk of infections in adult patients with systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 5;60(1):60-72. doi: 10.1093/rheumatology/keaa478
5. Edwards CJ, Lian TY, Badsha H, et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus*. 2003;12(9):672-6. doi: 10.1191/0961203303lu4520a.
6. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):736-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
8. Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, et al. The risk of systemic lupus erythematosus associated with vaccines: an international case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jun;66(6):1559-67. doi: 10.1002/art.38429.
9. Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. *Immunol Res*. 2017 Feb;65(1):46-54. doi: 10.1007/s12026-016-8815-9
10. www.vaers.hhs.gov/data/dataguide.html.
11. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Sep;34(9):983-91. doi: 10.1097/INF.0000000000000793
12. GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2019

- Jan;7(1):69-89. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30496-X
13. Huang Y, Wang H, Wan L, et al. Is Systemic Lupus Erythematosus Associated With a Declined Immunogenicity and Poor Safety of Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(19):e3637. doi: 10.1097/MD.0000000000003637
14. Puges M, Biscay P, Barnette T, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1664-72. doi: 10.1093/rheumatology/kew211
15. Wiesik-Szewczyk E, Romanowska M, Mielnik P, et al. Anti-influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients: an analysis of specific humoral response and vaccination safety. *Clin Rheumatol*. 2010 Jun;29(6):605-13. doi: 10.1007/s10067-010-1373-y
16. Luijten RK, Cuppen BV, Bijlsma JW, Derksen RH. Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. *Lupus*. 2014 Dec;23(14):1512-6. doi: 10.1177/0961203314543918
17. Klippel JH, Karsh J, Stahl NI, et al. A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1979 Dec;22(12):1321-5. doi: 10.1002/art.1780221201
18. Croft SM, Schiffman G, Snyder E, et al. Specific antibody response after in vivo antigenic stimulation in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1984 Apr;11(2):141-6.
19. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum*. 1998 Oct;41(10):1828-34. doi: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1828::AID-ART15>3.0.CO;2-T
20. Rezende RP, Ribeiro FM, Albuquerque EM, et al. Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccine in adult systemic lupus erythematosus patients undergoing immunosuppressive treatment. *Lupus*. 2016 Oct;25(11):1254-9. doi: 10.1177/0961203316636472
21. Тарасова ГМ, Белов БС, Черкасова МВ и др. Иммуногенность, переносимость и клиническая эффективность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. Антибиотики и Химиотерапия. 2020;(5-6):35-40.
- [Tarasova GM, Belov BS, Cherkasova MV, et al. Immunogenicity, Tolerability, and Clinical Effectiveness of 23-Valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2020;(5-6):35-40. (In Russ.)].
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Oct 12;61(40):816-9.
23. Чучалин АГ, Брико НИ, Авдеев СН и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019;29(1):19-34.
- [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults. *Pul'monologiya*. 2019;29(1):19-34 (In Russ.)].
24. Grabar S, Groh M, Bahuaud M, et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine*. 2017 Sep 5;35(37):4877-85. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.094
25. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, et al. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(5):350-4. doi: 10.1177/0961203307078225
26. Agmon-Levin N, Zafir Y, Paz Z, et al. Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis B vaccine. *Lupus*. 2009 Nov;18(13):1192-7. doi: 10.1177/0961203309345732
27. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Jan 9;7(1):ofaa005. doi: 10.1093/ofid/ofaa005
28. Kwan A, Rayes HA, Lazova T, et al. Herpes zoster in SLE: prevalence, incidence and risk factors. *Lupus Sci Med*. 2022 Jan;9(1):e000574. doi: 10.1136/lupus-2021-000574
29. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol*. 2013 Nov;40(11):1875-80. doi: 10.3899/jrheum.130170
30. Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus*. 2010 Nov;19(13):1485-91. doi: 10.1177/0961203310372952
31. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, et al. Lack of Uptake of Prophylactic Human Papilloma Virus Vaccine Among Women With Systemic Lupus Erythematosus Seen at a Regional Medical Center. *J Clin Rheumatol*. 2019 Dec;25(8):348-50. doi: 10.1097/RHU.0000000000000866
32. Geier DA, Geier MR. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol*. 2015 Jul;34(7):1225-31. doi: 10.1007/s10067-014-2846-1
33. Holt HD, Hinkle DM, Falk NS, et al. Human papilloma virus vaccine associated uveitis. *Curr Drug Saf*. 2014 Mar;9(1):65-8. doi: 10.2174/15748863113086660062
34. Grönlund O, Herweijer E, Sundström K, Arnheim-Dahlström L. Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *J Intern Med*. 2016 Dec;280(6):618-26. doi: 10.1111/joim.12535
35. Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012 Feb;271(2):193-203. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02467.x
36. Raiker R, Pakhchanian H, DeYoung C, et al. Short term outcomes of COVID-19 in lupus: Propensity score matched analysis from a nationwide multi-centric research network. *J Autoimmun*. 2021 Dec;125:102730. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102730
37. Mageau A, Papo T, Ruckly S, et al. Survival after COVID-19-associated organ failure among inpatients with systemic lupus erythematosus in France: a nationwide study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec 10;annrheumdis-2021-221599. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221599. Online ahead of print.
38. Izmirly PM, Kim MY, Samanovic M, et al. Evaluation of Immune Response and Disease Status in Systemic Lupus Erythematosus Patients Following SARS-CoV-2 Vaccination. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Feb;74(2):284-94. doi: 10.1002/art.41937
39. Boekel L, Steenhuis M, Hooijberg F, et al. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies. *Lancet Rheumatol*. 2021 Nov;3(11):e778-e788. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00222-8
40. Furer V, Eviatar T, Zismani L, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Oct;80(10):1330-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647
41. Tang W, Gartshteyn Y, Ricker E, et al. The Use of COVID-19 Vaccines in Patients with SLE. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Nov 12;23(11):79. doi: 10.1007/s11926-021-01046-2
42. Ferri C, Ursini F, Gragnani L, et al. Impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines in autoimmune systemic diseases. High prevalence of non-response in different patients' subgroups. *J Autoimmun*. 2021 Dec;125:102744. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102744
43. Yuki EFN, Borba EF, Pasoto SG, et al. Impact of distinct therapies on antibody response to SARS-CoV-2 vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Nov 21. doi: 10.1002/acr.24824. Online ahead of print.
44. Moyon Q, Sterlin D, Miyara M, et al. BNT162b2 vaccine-induced humoral and cellular responses against SARS-CoV-2 variants in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021 Oct 4;annrheumdis-2021-221097. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221097. Online ahead of print.
45. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекоменда-

ции Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):239-54.

[Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheu-

matologists of Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(3):239-54. (In Russ.)].

46. Felten R, Kawka L, Dubois M, et al. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Sep;3(9):e613-e615. doi: 10.1016/

S2665-9913(21)00221-6. Epub 2021 Jul 21. 47. Fornaro M, Venerito V, Iannone F, Cacciapaglia F. Safety profile and low risk of disease relapse after BNT162b2 mRNA SARS-COV-2 vaccination in patients with rare rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2022 Jan 15;jrheum.210863. doi: 10.3899/jrheum.210863. Online ahead of print.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
3.02.2022/28.03.2022/1.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках Государственного задания по теме №1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №1021051503137-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>
Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>
Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>
Муравьева Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>

Труднолечимый ревматоидный артрит (difficult-to-treat RA) в клинической практике ревматологического стационара. Первый взгляд

Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А., Зоткин Е.Г.

ФГБНУ «Научно исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — сравнительное изучение особенностей течения и терапии ревматоидного артрита (РА) у больных, соответствующих и не соответствующих критериям труднолечимого РА (difficult-to-treat RA, D2T).

Пациенты и методы. В исследование включены больные РА, удовлетворявшие критериям ACR/EULAR 2010 г. и госпитализированные в ФГБНУ «Научно исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с марта по октябрь 2021 г. Всем пациентам проводились общепринятое клинико-лабораторное обследование, рентгенография кистей и дистальных отделов стоп, оценивалась рентгенологическая стадия РА по Штейнбрökerу. Для определения воспалительной активности вычислялись индексы DAS28-COЭ и DAS28-CRP.

Результаты и обсуждение. В исследование вошли 303 больных РА, у 25 (8,4%) из которых выявлен D2T. Длительность РА в группе D2T была значимо больше, чем у остальных пациентов: соответственно $15,9 \pm 11,8$ и $11,9 \pm 9$ лет ($p=0,04$). Рентгенологические изменения суставов при D2T были более выраженными. На момент госпитализации у пациентов с D2T отмечалась более высокая воспалительная активность, чем у больных, которым была продолжена предшествующая терапия генно-инженерными биологическими препаратами / таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. Доза глюкокортикоидов (ГК) у пациентов с D2T была выше по сравнению с пациентами других групп: в среднем $8,3 \pm 5,1$ и $6,4 \pm 2,9$ мг/сут соответственно ($p=0,02$).

Заключение. Результаты исследования позволяют предположить, что в России, как и за рубежом, принцип лечения до достижения цели пока не получил широкого распространения, а подбор адекватной терапии занимает слишком много времени. При этом для подавления воспалительной активности российские ревматологи используют в первую очередь ГК. Внедрение в рутинную клиническую практику современных рекомендаций по ведению больных РА, по-видимому, могло бы сдерживать формирование D2T.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; лечение; труднолечимый ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; глюкокортикоиды; базисные противовоспалительные препараты; мультиморбидность.

Контакты: Андрей Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Для ссылки: Гордеев АВ, Матьянова ЕВ, Олюнин ЮА и др. Труднолечимый ревматоидный артрит (difficult-to-treat RA) в клинической практике ревматологического стационара. Первый взгляд. Современная ревматология. 2022;16(2):13–20. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-13-20

Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in the clinical practice of a rheumatological hospital. First look

Gordeev A.V., Matyanova E.V., Olyunin Yu.A., Galushko E.A., Zotkin E.G.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to compare the course of the disease and therapy in rheumatoid arthritis (RA) patients who meet and do not meet the criteria for difficult-to-treat RA (D2T).

Patients and methods. The study included RA patients who met the 2010 ACR/EULAR criteria and who were hospitalized in the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from March to October 2021. All patients underwent a conventional clinical and laboratory examination, radiography of the hands and distal feet, and the radiological stage of RA according to Steinbroker was assessed. To determine the inflammatory activity, the DAS28-ESR and DAS28-CRP indices were calculated.

Results and discussion. The study included 303 patients with RA, 25 (8.4%) of them had D2T RA. The duration of RA in the D2T group was significantly longer than in other patients (15.9 ± 11.8 and 11.9 ± 9 years, respectively; $p=0.04$). X-ray changes in the joints in D2T were more pronounced. Patients with D2T had higher inflammatory activity at the time of hospitalization than patients who had continued prior therapy with biologic/targeted synthetic DMARDs. The dose of glucocorticoids (GC) in patients with D2T RA was higher compared to patients of other groups: on average 8.3 ± 5.1 and 6.4 ± 2.9 mg/day, respectively ($p=0.02$).

Conclusion. The results of this study suggest that in Russia, as well as abroad, the treat-to-target principle has not yet become widespread, and the selection of adequate therapy takes too much time. At the same time, Russian rheumatologists primarily use GC to suppress inflammatory activity. The introduction of modern recommendations for the management of patients with RA into routine clinical practice, could possibly restrain the formation of D2T RA.

Key words: *rheumatoid arthritis; treatment; difficult-to-treat rheumatoid arthritis; biologic disease modifying antirheumatic drugs; glucocorticoids; disease modifying antirheumatic drugs; multimorbidity.*

Contact: *Andrey Viktorovich Gordeev; avg1305@yandex.ru*

For reference: *Gordeev AV, Matyanova EV, Olyunin YuA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in the clinical practice of a rheumatological hospital. First look. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(2):13–20. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-13-20*

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное заболевание с прогрессирующей деструкцией суставов и частым вовлечением внутренних органов, распространенность которого в популяции составляет около 1%, в Российской Федерации — 0,61% [1, 2]. В настоящее время для лечения РА широко используются современные противоревматические препараты, способные подавлять ключевые звенья патогенеза заболевания [3]. Применение такой терапии позволяет во многих случаях эффективно сдерживать прогрессирование необратимых структурных изменений суставов, предотвращать тяжелые функциональные нарушения и существенно улучшать качество жизни больных [4]. Вместе с тем надежных предикторов эффективности лечения в каждом конкретном случае пока не существует, и действующие рекомендации предусматривают использование стандартизированных алгоритмов с максимально ранним назначением синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), прежде всего метотрексата (МТ), и последующей коррекцией терапии с учетом ее эффективности [5].

Одновременно с сБПВП в лечении РА широко применяются глюкокортикоиды (ГК), способные быстро подавлять воспалительную активность и улучшать функциональный статус больных уже в начале терапии [6]. Эти препараты сравнительно недороги и доступны практически всем больным уже на самой ранней стадии заболевания. Их своевременное и обоснованное назначение в адекватных дозах может существенно повлиять на течение РА. При необходимости терапия дополняется генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (тсБПВП). Однако такая коррекция лечения связана со значительными финансовыми затратами и ее целесообразность обычно обсуждается коллегиально с привлечением экспертов.

Накопленный к настоящему времени значительный опыт клинического применения указанных препаратов позволяет выбирать оптимальные варианты лечения с использованием персонализированного подхода к ведению больных. Однако в ряде случаев терапия не позволяет получать желаемый результат [7, 8]. Изучение причин таких терапевтических неудач и разработка способов их устранения могут способствовать улучшению качества лечения больных РА и снижению финансовых потерь, связанных с недостаточно обоснованной коррекцией терапии. Важным шагом в решении данной проблемы является выделение особой категории больных РА, у которых подбор терапии вызывает наибольшие затруднения [9]. Недавно экспертами EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) были предложены критерии труднолечимого РА (difficult-to-treat RA, D2T) [10].

Цель исследования — сравнительное изучение особенностей течения заболевания и проводимой терапии у больных РА, соответствующих и не соответствующих критериям D2T.

Пациенты и методы. В исследование включены больные РА, удовлетворявшие критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR 2010 г. и госпитализированные в

ФГБНУ «Научно исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с марта по октябрь 2021 г. Всем пациентам проводилось общепринятое обследование с определением числа припухших (ЧПС) и числа болезненных (ЧБП) суставов, продолжительности утренней скованности, общей оценки состояния здоровья больным (ООСЗ), СОЭ, уровня СРБ, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), выполнялась рентгенография кистей и дистальных отделов стоп, оценивалась рентгенологическая стадия РА по Штейнбрökerу. Для определения воспалительной активности вычислялись индексы DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ. У всех больных регистрировались сопутствующие заболевания.

Пациенты проходили врачебную комиссию (ВК) НИИР им. В.А. Насоновой, которая во всех случаях подтвердила целесообразность применения ГИБП или тсБПВП. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов проводилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении групп с неправильным распределением признака применялся критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде среднего статистического значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и медианы с интерквартильным интервалом ($Me [25\text{-й}; 75\text{-й перцентили}]$). Корреляционный анализ осуществлялся по методу Спирмена (с указанием коэффициента корреляции R_s). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В исследование включено 303 больных РА. У всех пациентов была высокая или умеренная активность заболевания по DAS28-СОЭ. По мнению лечащего врача, им требовалась коррекция терапии, и они были направлены в ВК для решения вопроса о назначении ГИБП или тсБПВП. При этом 111 (37,6%) больных (*группа А*) эти препараты назначались впервые в связи с неэффективностью сБПВП; 105 (35,5%) пациентам планировалось продолжить лечение ГИБП или тсБПВП после перерыва, возникшего по разным причинам (*группа В*); 54 (18,3%) больным потребовалась смена первого ГИБП или тсБПВП из-за неудовлетворительного результата их применения (*группа С*). У 33 (10,9%) пациентов имелся опыт последовательного использования 2 и более ГИБП/тсБПВП разного механизма действия. У 8 из них ГИБП/тсБПВП были отменены по административным причинам, и они были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, в *группу D2T* вошли только 25 (8,4%) пациентов, удовлетворявших критериям D2T EULAR: неэффективность 2 и более ГИБП/тсБПВП разного механизма действия, назначенных после неудачной попытки терапии традиционными сБПВП и другими препаратами [11].

Длительность РА в группе D2T была значимо больше, чем в остальных группах: $15,9 \pm 11,8$ года против $10,0 \pm 9,0$;

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных РА
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with RA

Показатель	Группа больных			
	А	В	С	D2T
Число больных, n	111	105	54	25
Возраст, годы, М±SD	49,4±13,2	52,5±15,5	49,7±15,9	44,9±14,2
Мужчины/женщины, n (%)	16 (14,4)/95 (85,7)	19 (18,1)/86 (81,9)	4 (7,4)/50 (92,6)	3 (12,0)/22 (88,0)
Длительность РА, годы, М±SD	10,0±9,0	13,4±9,1	13,1±8,1	15,9±11,8*
Дебют РА до 18 лет, n (%)	5 (4,5)	10 (9,5)	10 (18,5)	7 (28)*
Рентгенологическая стадия РА, n (%):				
I	7 (6,3)	2 (1,9)	2 (3,7)	0
II	61 (54,9)	43 (41)	25 (46,3)	7 (28)
III	26 (23,4)	40 (38,1)	14 (25,9)	8 (32)*
IV	17 (15,3)	20 (19)	13 (24,1)	10 (40)*
Позитивность по РФ, n (%)	86 (77,5)	90 (85,7)	43 (79,6)	14 (56)*
Позитивность по АЦЦП, n (%)	77 (69,4)	80 (76,2)	41 (75,9)	16 (64)

* $p < 0,05$ при сравнении с остальными группами (здесь и в табл. 2, 4–7).

* $p < 0,05$ when compared with other groups (here and in Tables 2, 4–7).

13,4±9,1; 13,1±8,1 года соответственно ($p=0,04$; табл. 1). Прослеживалась также корреляция между длительностью заболевания и числом ГИБП/тсБПВП в анамнезе ($p=0,0009$). Пациенты с D2T были несколько моложе остальных участников исследования, однако различия не достигали статистической значимости. В этой группе чаще встречались пациенты с ювенильным началом РА: 28% случаев по сравнению с 9,3% случаев в остальных группах (отношение шансов, ОШ 3,8; 95% доверительный интервал, ДИ 1,5–10; $p=0,01$). По гендерному составу группы значимо не различались — доля женщин составляла 81,9–92,6%. Рентгенологические изменения суставов при D2T были более выраженными. III или IV рентгенологическая стадия выявлена у 18 (72%) больных группы D2T и у 130 (48,1%) в остальных группах (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,1–6,8; $p=0,02$). При этом отмечалась корреляция между длительностью РА и рентгенологической стадией ($p < 0,0001$).

Позитивность по РФ в группе D2T наблюдалась реже, чем в других группах: у 14 (56%) и 219 (81,1%) пациентов

(ОШ 3,4; 95% ДИ 1,4–7,9; $p=0,006$), и реже, чем у больных с неэффективностью или непереносимостью одного ГИБП/тсБПВП в анамнезе: в 14 (56%) и 43 (79,6%) случаях соответственно (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,1–8,6; $p=0,03$). Позитивность по АЦЦП в группе D2T также встречалась несколько реже, но статистически незначимо.

На момент госпитализации у пациентов с D2T отмечалась более высокая воспалительная активность, чем у больных, которым была продолжена терапия ГИБП/тсБПВП (табл. 2). В группах А и С все анализируемые показатели также были значимо выше, чем в группе В ($p < 0,05$). Кроме того, в группе D2T СОЭ была значимо выше, чем в группах А и С. По остальным показателям воспалительной активности группы D2T, А и С существенно не различались.

Индекс массы тела (ИМТ) в группах D2T, А, В и С был сопоставимым: в среднем 24,1±5,8; 25,5±4,9; 26±6,3 и 25,6±6,1 кг/м² соответственно. Частота наиболее значимых сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипер-

Таблица 2. Показатели активности РА у больных на момент госпитализации
Table 2. Indicators of RA activity in patients at the time of hospitalization

Показатель	Группа больных			
	А (n=111)	В (n=105)	С (n=54)	D2T (n=25)
ЧБС, М±SD	11,6±6,2	7,9±4,6*	10±5,5	9,1±5,1
ЧПС:				
М±SD	7±4	4,7±3,8*	6,1±4,6	5,6±3,6
Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 10]	4 [2; 6]	5 [3; 8]	6 [3; 7]
ООСЗ, мм, М±SD	67,8±13,3	57,5±14,1*	63,1±13,3	64,8±11,9
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	33 [14; 62]	16 [7; 24]*	24,5 [14; 53]	42 [8; 98]*
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,7 [8,3; 38,9]	5 [1,4; 13,2]*	15,1 [5,2; 46,5]	28,5 [6,2; 43,3]*
DAS28-СОЭ, М±SD	5,8±1	4,7±1,1*	5,5±1,2	5,5±1,2
DAS28-СРБ, М±SD	5,5±0,9	4,5±0,9*	5,1±1,1	5,2±0,8
Утренняя скованность, мин, М±SD	130,7±88	100,7±85*	118,5±85,3	134,4±100

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Частота сопутствующих заболеваний у больных РА, n (%)
Table 3. Frequency of comorbidities in patients with RA, n (%)

Показатель	Группа больных			
	A (n=111)	B (n=105)	C (n=54)	D2T (n=25)
Гипертоническая болезнь	42 (37,8)	50 (47,6)	23 (42,6)	10 (40)
Амилоидоз почек	4 (3,6)	2 (1,9)	2 (3,7)	5 (20)
Сахарный диабет	6 (5,4)	13 (12,4)	0	2 (8)
Патология щитовидной железы	20 (18)	16 (15,2)	5 (9,3)	4 (16)
Остеопороз	12 (10,8)	21 (20)	10 (18,5)	2 (8)
Хронический гастрит	28 (25,2)	15 (14,3)	16 (29,6)	4 (16)
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	5 (4,5)	7 (6,7)	3 (5,6)	1 (4)
Вирусный гепатит	5 (4,5)	5 (4,8)	1 (1,9)	0
Псориаз	5 (4,5)	0	2 (3,7)	1 (4)

тензию и остеопороз, во всех группах также оказалась сопоставимой (табл. 3).

Структура предшествующей терапии сБПВП в анализируемых группах различалась незначительно. В качестве первого сБПВП во всех группах чаще всего назначался метотрексат — МТ (табл. 4). Число использованных сБПВП в анамнезе у пациентов с D2T было больше, чем у остальных пациентов: соответственно $3,4 \pm 1,5$ и $2,6 \pm 1,0$ ($p=0,0007$). На момент госпитализации пациенты с D2T чаще, чем другие больные, оставались без базисной терапии: в 8 (32%) и 39 (14,4%) случаях (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,1–6,9; $p=0,03$). Они реже получали лефлуномид (ЛЕФ): в 1 (4%) против 85 (31,5%) случаев соответственно (ОШ 11; 95% ДИ 1,5–82,9; $p=0,008$). При D2T несколько чаще, чем в других группах, использовались гидроксихлорохин (ГКХ) и сульфасалазин (СС), однако различия не были статистически значимыми.

Пероральные ГК в анамнезе получали от 73,3 до 84% пациентов (табл. 5). На момент госпитализации доза ГК у пациентов с D2T была выше, чем у остальных больных: $8,3 \pm 5,1$ и

$6,4 \pm 2,9$ мг/сут соответственно ($p=0,02$). Доля больных, принимавших ГК, в группе D2T также была выше, чем среди остальных пациентов, но различия статистически незначимы.

Возраст пациентов к началу терапии ГИБП/тсБПВП в группе D2T был меньше, а ее длительность больше, чем у остальных больных: в среднем $38,2 \pm 15,1$ и $48,6 \pm 15$ лет ($p=0,001$) и $6,8 \pm 3,4$ и $2,1 \pm 3,1$ года ($p<0,0001$) соответственно. При этом время, прошедшее от дебюта заболевания до инициации терапии ГИБП/тсБПВП, статистически значимо не различалось (табл. 6).

При сравнении причин отмены сБПВП статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 7). ГИБП/тсБПВП в группе D2T отменялись чаще вследствие их неэффективности или возникновения нежелательных реакций (НР), которые в ряде случаев развивались на фоне недостаточной эффективности терапии. В группе D2T при лечении ГИБП/тсБПВП НР регистрировались чаще, чем в группах В и С: соответственно у 9 (36%) и 15 (9,4%) больных (ОШ 3,8; 95% ДИ 2–14,3; $p=0,001$).

Таблица 4. Лечение сБПВП у больных РА
Table 4. Treatment with sDMARDs in patients with RA

Показатель	Группа больных			
	A (n=111)	B (n=105)	C (n=54)	D2T (n=25)
Первый сБПВП, n (%):				
МТ	66 (59,5)	68 (64,8)	35 (64,8)	15 (60)
ЛЕФ	7 (6,3)	0	5 (9,3)	1 (4)
ГКХ	13 (11,7)	10 (9,5)	4 (7,4)	1 (4)
СС	22 (19,8)	22 (21)	6 (11,1)	5 (20)
другие	3 (2,7)	3 (2,9)	4 (7,4)	3 (12)
сБПВП на момент госпитализации, n (%):				
МТ	36 (32,4)	48 (45,7)	26 (48,1)	9 (36)
ЛЕФ	43 (38,7)	23 (21,9)	19 (35,2)	1 (4)*
ГКХ	20 (18)	13 (12,4)	3 (5,6)	5 (20)
СС	15 (13,5)	7 (6,7)	3 (5,6)	3 (12)
другие	0	1 (1)	0	0
комбинация препаратов	19 (17,1)	8 (7,6)	2 (3,7)	2 (8)
без сБПВП	17 (15,3)	17 (16,2)	5 (9,3)	8 (32)*
Число сБПВП в анамнезе:				
min–max	1–5	1–7	1–5	1–7
$M \pm SD$	$2,7 \pm 0,9$	$2,5 \pm 1,1$	$2,5 \pm 1$	$3,4 \pm 1,5^*$
Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	2 [2; 3]	3 [2; 4]

Таблица 5. Терапия ГК у больных РА
Table 5. GC therapy in patients with RA

Терапия ГК	Группа больных			
	A (n=111)	B (n=105)	C (n=54)	D2T (n=25)
Принимали ГК <i>per os</i> , n (%):				
когда-либо в анамнезе	90 (81,1)	77 (73,3)	38 (70,4)	21 (84)
на момент осмотра	71 (64)	52 (49,5)	26 (48,1)	18 (72)
Доза ГК (в пересчете на преднизолон) <i>per os</i> на момент госпитализации, мг/сут:				
M±SD	7,2±3,1	5,5±2,7*	6,1±2,1	8,3±5,1*
Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [5; 10]	5 [5; 5]	5 [5; 7,5]	5 [5; 10]

Отмена ГИБП/тсБПВП по административным причинам преобладала в группе В: у 97(92,4%) пациентов против у 38 (48,1%) в группах D2T + С (ОШ 13,1; 95% ДИ 5,6–30,5; $p<0,0001$). Это связано с тем, что пациентам группы В чаще назначалась терапия ритуксимабом, которая в период пандемии COVID-19 была ограничена по соображениям безопасности [8]. Подавляющее большинство госпитализаций пациентов группы В осуществлялось после проведения вакцинопрофилактики инфекции SARS-CoV-2 для коллегиального решения о возможности возобновления ранее проводимой терапии.

Сравнительный анализ результатов лабораторных исследований, выполненных при поступлении пациентов в стационар, выявил статистически значимые различия между группой D2T и остальными группами только для уровней тромбоцитов крови ($361,8\pm126$ и $301\pm101,6\cdot10^9/\text{л}$; $p=0,005$) и общего билирубина ($6,5\pm3,2$ и $8,9\pm5,3$ мкмоль/л соответственно; $p=0,03$).

Обсуждение. Результаты исследования показали, что у больных РА, госпитализированных в клинику НИИР им. В.А. Насоновой для коррекции терапии, частота D2T составила 8,4%, что согласуется с данными зарубежных авторов [12–14]. Особенностью нашей группы пациентов с D2T является наличие в ней значительной доли больных с ювенильным началом РА. Такая структура может быть связана с объединением в рамках одного ревматологического центра детского отделения и отделений для взрослых. Преемственность в их работе обеспечивает концентрацию таких пациентов в этом учреждении. Судя по результатам настоящей работы, увеличение длительности болезни является одним из основных факторов, предрасполагающих к развитию D2T. Поэтому у больных с ювенильным началом РА вероятность возникновения этой формы болезни может быть выше, чем у заболевших в более старшем возрасте.

В работах, в которых изучались причины формирования D2T, получены неоднородные результаты, что может быть обусловлено как различием в методических подходах, так и особенностями системы оказания медицинской помощи в разных странах. Среди факторов, способствующих появлению D2T, отмечаются низкий социально-экономический статус, ограничение возможностей для проведения фармакотерапии из-за неблагоприятных реакций и сопутствующих заболеваний, несоответствие мнений врача и больного о необходимости усиления терапии, недостаточная приверженность пациентов лечению, фибромиалгия, худшая адаптация к заболеванию, позитивность по РФ [13–16].

Указанные факторы могут серьезно затруднять проведение адекватной терапии. В свою очередь, характер течения РА во многом зависит от тактики ведения больных. Отсутствие своевременного и активного лечения может отрицательно

сказаться на развитии заболевания. Так, начало эффективного лечения на ранней стадии РА благоприятно влияет на его течение и прогноз. В то же время позднее назначение или несвоевременная коррекция терапии могут стать причиной ее недостаточной эффективности и последующих затруднений при выборе препарата.

Хронический и неуклонно прогрессирующий характер РА, который сопровождается развитием необратимых изменений, обуславливает особую актуальность выбора оптимальной тактики ведения больных, позволяющей полностью реализовать терапевтический потенциал существующих препаратов. Считается, что максимальный эффект может быть получен при использовании принципа «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T), который хорошо себя зарекомендовал в клинических исследованиях и поддерживается действующими рекомендациями по лечению РА [17, 18]. Однако наличие соответствующих указаний в официальных рекомендациях не всегда гарантирует их быстрое внедрение в практику. При этом барьеры на пути внедрения T2T и причины формирования D2T во многом схожи.

Н. Benham и соавт. [19], которые анализировали использование тактики T2T в рутинной клинической практике, полагают, что основными препятствиями для ее широкого применения, по мнению врачей, были недостаток времени, ограниченная доступность консультативной помощи и нежелание больных усиливать медикаментозную терапию. В. Batko и соавт. [20] выделили медицинские и немедицинские факторы, которые могут ограничивать возможности внедрения T2T. К первым они относят наличие сопутствующих заболеваний, сложное течение РА, коммуникационные барьеры, индивидуальные предпочтения, а ко вторым – препятствия, обусловленные особенностями структуры здравоохранения и социально-экономические факторы. Существенные, а порой и непреодолимые сложности при выборе терапии могут быть обусловлены также мультиморбидностью, часто сопровождающей РА [21, 22].

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что в России, как и за рубежом, принцип T2T пока не получил широкого распространения, и подбор адекватной терапии занимает слишком много времени. Среднее время от начала заболевания до назначения первого ГИБП у пациентов, обследованных в НИИР им. В.А. Насоновой, составляло около 10 лет. При этом МТ назначался в качестве первого БПВП лишь в 60–65% случаев, и в дальнейшем при неудовлетворительных результатах лечения для его коррекции использовались не ГИБП, а сБПВП, что, по-видимому, могло способствовать формированию D2T. Число сБПВП в анамнезе у больных группы D2T было значимо больше, чем у пациентов других групп.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 6. Лечение ГИБП/тсБПВП у больных РА
Table 6. Treatment of bDMARDs/targeted sDMARDs in patients with RA

Показатель	A (n=111)	Группа больных		D2T (n=25)
		B (n=105)	C (n=54)	
Возраст начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, М±SD	49,4±13,2	49,2±2,0	45,6±17,2	38,2±15,1*
Длительность терапии ГИБП/тсБПВП, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0	2 [1; 4]	3 [1; 6]	7 [3; 8]*
Время от дебюта РА до начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, М±SD	10,0±9,0	10,0±9,1	9,0±7,6	9,2±11,5
Первый ГИБП/тсБПВП в анамнезе, n (%):				
ингибитор ФНОα	—	24 (22,9)	32 (59,3)	15 (60)
ингибитор ИЛ6	—	5 (4,8)	7 (13)	0
ингибитор В-клеток	—	71 (67,6)	6 (11,1)	4 (16)
блокатор костимуляции Т-лимфоцитов	—	4 (3,8)	6 (11,1)	5 (20)
ингибитор Янус-киназ	—	1 (1)	3 (5,6)	1 (4)
ГИБП/тсБПВП, назначенные при настоящей госпитализации, n (%):				
ингибитор ФНОα	44 (39,6)	17 (16,2)	20 (37)	7 (28)
ингибитор ИЛ6	5 (4,5)	5 (4,8)	3 (5,6)	5 (20)*
ингибитор В-клеток	45 (40,5)	78 (74,3)	21 (38,9)	8 (32)
блокатор костимуляции Т-клеток	7 (6,3)	3 (2,9)	3 (5,6)	1 (4)
ингибитор Янус-киназ	8 (7,2)	1 (1)	7 (13)	4 (16)

Примечание. ФНОα — фактор некроза опухоли α; ИЛ — интерлейкин.

Сходные данные получены в проведенном в Китае исследовании, в которое был включен 541 больной РА, нуждавшийся в усилении терапии [23]. Средняя продолжительность заболевания в этой группе была примерно такой же, как и у наших больных перед назначением первого ГИБП: 10,7±9,2 года. Лишь 7% из них уже получали ГИБП. В то же время, по данным чешского регистра больных РА, средняя продолжительность заболевания перед назначением первого ГИБП составляла около 6 лет [24]. В США при средней продолжительности заболевания 7–8 лет 43–45% больных РА, которые нуждались в усилении терапии, ранее уже получали ГИБП [25]. Эти различия могут во многом объясняться особенностями организации национального здравоохранения, доступностью медицинской помощи, наличием необходимых лекарств и соответствующей финансовой поддержки. Можно предположить, что даже в таких благополучных странах, как Чехия и США, тактика ведения больных была недостаточно активной. Так, по данным исследования РАМАРКА, в котором впервые в России был последовательно реализован принцип T2T, 62,3% больных РА, получавших МТ, уже в течение первого года были назначены ГИБП, и 13,8% больных в этот период уже потре-

бовалось переключение на второй, а 4,6% — даже на третий ГИБП [26]. По-видимому, в рутинной практике врачи как в России, так и за рубежом нередко придерживаются довольно консервативной тактики, что может приводить к значительной потере времени и не только препятствовать реализации возможностей имеющихся препаратов, но и способствовать формированию рефрактерного РА.

При этом для подавления воспалительной активности российские ревматологи используют в первую очередь ГК. Назначение этих препаратов на ранних этапах лечения позволяет быстро устранять явления артрита. Однако продолжительная гормональная терапия связана с высоким риском развития неблагоприятных реакций, а постоянная зависимость пациента от такого лечения считается одним из признаков D2T. При назначении первого ГИБП 64% наших пациентов получали ГК, причем у части из них доза ГК превышала уровень, который считается относительно безопасным. У больных, соответствовавших критериям D2T, потребность в гормональной терапии была выше, и они использовали более высокие дозы ГК.

Интересно, что в Китае при сопоставимой длительности РА ГК получали лишь около 30% больных [23]. В США

Таблица 7. Причины отмены БПВП и ГИБП/тсБПВП у больных РА, n (%)
Table 7. Reasons for discontinuation of DMARDs and bDMARDs/targeted sDMARDs in patients with RA

Причина отмены	A (n=111)	Группа больных		D2T (n=25)
		B (n=105)	C (n=54)	
БПВП:				
недостаточный эффект	103 (92,8)	95 (90,5)	51 (94,4)	23 (92)
НР	73 (65,8)	69 (65,7)	27 (50)	16 (64)
инфекционные заболевания	6 (5,4)	4 (3,8)	0	0
административные причины	2 (1,8)	3 (2,9)	1 (1,9)	1 (4)
планирование беременности	1 (0,9)	4 (3,8)	3 (5,6)	1 (4)
ГИБП/тсБПВП:				
недостаточный эффект	—	11 (10,5)*	32 (59,3)	25 (100)*
НР	—	4 (3,8)*	11 (20,4)	9 (36)
инфекционные заболевания	—	4 (3,8)	3 (5,6)	5 (20)
административные причины	—	97 (92,4)*	27 (50)	11 (44)
планирование беременности	—	1 (1)	2 (3,7)	0

частота применения ГК также была невысока (36–37%) [25]. В то же время чешские ревматологи назначали ГК в 74,6–81,9% случаев [24]. Больные, которым проводится терапия ГК, зачастую не могут ограничиться ее коротким курсом, и она затягивается на длительное время. При этом эффект лечения может быть обусловлен не столько БПВП, сколько ГК, а решение вопроса о назначении ГИБП откладывается, что может стать причиной их недостаточной эффективности.

Не исключено, что длительное лечение ГК стало одним из факторов затруднений при проведении терапии у наших пациентов с D2T. Гормональная терапия применялась у подавляющего большинства больных, а доза ГК в группе D2T была существенно выше, чем у остальных пациентов. При этом треть больных этой группы на момент госпитализации никаких БПВП не получала. В других группах таких больных было значительно меньше (9–16%), что примерно соответствует опыту зарубежных авторов.

Заключение. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении РА, это заболевание остается серьезной проблемой для здравоохранения. Существующие методы терапии далеко не всегда позволяют эффективно сдерживать прогрессирование РА. Современная тактика ведения больных, предполагающая регулярный мониторинг и своевременную коррекцию проводимой терапии, вероятно, могла бы способствовать более полной реализации возможностей имеющихся лекарственных препаратов. Использование такой тактики предусмотрено действующими рекомендациями и предполагает внедрение в клиническую практику всех компонентов стратегии T2T: определение индивидуальной цели лечения для конкретного пациента; оценку его результатов с помощью валидированного инструмента; установление обоснованных сроков мониторинга и, конечно же, участие в этом процессе самого пациента. Вероятно, реализация этих положений в рутинной практике могла бы способствовать сдерживанию развития D2T и уменьшению использования ГК при РА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):169–82. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases — problems of immunopathology and personalized therapy. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2015;70(2):169–82. (In Russ.)].
2. Эрдеc ШФ, Галушко ЕА. Медико-социальное значение патологии суставов и позвоночника среди взрослого населения РФ. Боль. 2009;(3):19. [Erdes ShF, Galushko EA. Medical and social significance of joint and spine pathology among the adult population of the Russian Federation. *Bol*. 2009;(3):19. (In Russ.)].
3. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Эффективность и безопасность упадаци́тиниба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):532–43. [Nasonov EL, Lila AM. Efficacy and safety of upadacitinib in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(5):532–43. (In Russ.)].
4. Котовская МА, Никишина НЮ, Олюнин ЮА. Стратегия снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в стадии ремиссии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):99–106. [Kotovskaya MA, Nikishina NYu, Olyunin YuA. Strategy for dose reduction and discontinuation of biological agents in rheumatoid arthritis remission. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(1):99–106. (In Russ.)].
5. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.]
6. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238–50. [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(3):238–50. (In Russ.)].
7. Ли́ла АМ, Олюнин ЮА, Гордеев АВ. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции. Современная ревматология. 2020;14(2):7–13. [Lila AM, Olyunin YuA, Gordeev AV. Assessing the status of patients with rheumatoid arthritis: modern tendencies. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):7–13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-7-13
8. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263–71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(3):263–71. (In Russ.)].
9. Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? Современная ревматология. 2021;15(5):7–11. [Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):7–11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
10. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344.
11. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ, Мазуров ВИ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):239–54. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(3):239–54. (In Russ.)].
12. Messelink MA, Roodenrijs NMT, van Es B, et al. Identification and prediction of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients in structured and unstructured routine care data: results from a hackathon. *Arthritis Res Ther*. 2021 Jul 8;23(1):184. doi: 10.1186/s13075-021-02560-5.
13. Watanabe R, Hashimoto M, Murata K, et al. Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the KURAMA cohort. *Immunol Med*. 2021 May 25;1–10. doi: 10.1080/25785826.2021.1928383
14. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):5247–56. doi: 10.1093/rheumatology/keab209
15. Roodenrijs NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: contributing factors and burden of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3778–88. doi: 10.1093/rheumatology/keaa860.
16. Roodenrijs NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ, et al. Non-adherence in difficult-to-treat rheumatoid arthritis from the perspectives of patients and rheumatologists:

- a concept mapping study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):5105-16. doi: 10.1093/rheumatology/keab130.
17. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jul; 73(7):1108-23. doi: 10.1002/art.41752.
18. Smolen JS, Landewij RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685-99. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
19. Benham H, Chiu H, Tesiram J, et al. A patient-centered knowledge translation tool for treat-to-target strategy in rheumatoid arthritis: Patient and rheumatologist perspectives. *Int J Rheum Dis*. 2021 Mar;24(3): 355-63. doi: 10.1111/1756-185X.14051.
20. Batko B, Batko K, Krzanowski M, Zuber Z. Physician Adherence to Treat-to-Target and Practice Guidelines in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2019 Sep 8;8(9):1416. doi: 10.3390/jcm8091416.
21. Лила АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни — к оценке комплекса болезней. Современная ревматология. 2019;13(3):4-9. [Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):4-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9
22. Фоломеева ОМ, Насонов ЕЛ, Андрианова ИА и др. Оценка функционального состояния популяции российских больных ревматоидным артритом по данным исследования RAISER. Научно-практическая ревматология. 2010;48(3):15-22. [Folomeeva OM, Nasonov EL, Andrianova IA, et al. Assessment of the functional state of the population of Russian patients with rheumatoid arthritis according to the RAISER study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010; 48(3):15-22. (In Russ.)].
23. Cai YM, Li R, Ye H, et al. Effect of sustained intensive therapy with disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a 5-year real-world consecutive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Jun 20;133(12):1397-403. doi: 10.1097/CM9.0000000000000811.
24. Nekvindova L, Vencovsky J, Pavelka K, et al. Switching first-line targeted therapy after not reaching low disease activity within 6 months is superior to conservative approach: a propensity score-matched analysis from the ATTRA registry. *Arthritis Res Ther*. 2021 Jan 6;23(1):11. doi: 10.1186/s13075-020-02393-8.
25. Harrold LR, Reed GW, John A, et al. Cluster-Randomized Trial of a Behavioral Intervention to Incorporate a Treat-to-Target Approach to Care of US Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Mar;70(3):379-87. doi: 10.1002/acr.23294.
26. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(6):607-14. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.12.2021/9.02.2022/13.02.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме №1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №1021051503137-7

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гордеев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

Матьянова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>

Олюнин Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-8665-7980>

Галушко Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Albumin to Fibrinogen Ratio in Rheumatoid Arthritis Patients

Amira Elsabagh Abdou¹, Heba Abd-Elwahab Selim², Amany Mohamed Mohyeldin³,
Marwa Ahmed Hany²

¹Rheumatology, Rehabilitation and Physical Medicine Department, Al Qanayat hospital; ²Rheumatology and Rehabilitation Department and ³Clinical & Chemical Pathology Department, Faculty of Medicine, Zagazig University

¹Al Qanayat Zagazig Road, Egypt; ^{2,3}Shaibet an Nakareyah, Zagazig, Ash Sharqia Governorate 44519, Egypt

Objective: the albumin to fibrinogen ratio (AFR) and the C-reactive protein (CRP) to albumin ratio (CAR) have been proposed as markers of systemic inflammation.

The goal of this study was to differentiate rheumatoid arthritis (RA) patients from healthy people and to study the association between AFR/CAR and DAS28 in RA.

Patients and methods. A case control study including 30 RA patients and 30 healthy controls was performed. Fibrinogen, albumin, CRP and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were measured. We calculated CAR and AFR in each group and compared them. Correlations of AFR, and CAR with disease activity were examined. Receiver operation characteristic (ROC) curves of AFR and CAR were also used to detect cutoffs for disease activity assessment.

Results and discussion. CAR was higher while AFR was lower in RA patients than in control group. ROC curve analyses showed that CAR can be used to detect disease activity of RA at cut off 2.66 with sensitivity 81.3% and specificity 64.3% with an area under the curve (AUC) 0.78. So, CAR was a fair parameter to discriminate disease activity among RA patients. AFR has AUC 0.62, sensitivity 87.5% and specificity 42.9% at cut-off value 5.96. So, in our group AFR was a poor indicator to discriminate disease activity among RA patients.

Conclusion. AFR and CAR have been recently proposed as inflammatory markers for assessment of disease activity in RA. AFR and CAR are simple, and inexpensive biomarkers, they also can be rapidly evaluated. CAR was found to be a fair parameter to depict disease activity in RA patients. AFR poorly depicted RA activity.

Key words: rheumatoid arthritis; albumin; fibrinogen; C-reactive protein.

Contact: Amira Elsabagh Abdou; amira_elsabagh89@yahoo.com

For reference: Amira Elsabagh Abdou, Heba Abd-Elwahab Selim, Amany Mohamed Mohyeldin, Marwa Ahmed Hany. C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Albumin to Fibrinogen Ratio in Rheumatoid Arthritis Patients. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):21–25. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-21-25

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disorder of unknown etiology affecting mainly the joints and involving several other organs. RA affects 0.5–1% of adult population. The disease affects females three times more often than males [1].

Although RA is primarily thought to be a joint disease, involving small joints of the hands and feet, abnormal systemic immune response is also present and can cause a wide range of extra-articular manifestations such as vasculitis and nodules. Exact origin of RA is currently unknown, but it is almost likely that a combination of environmental and genetic variables is to blame; each one is required but not sufficient for complete disease development [2].

Disease activity indices can be used to classify different inflammatory activity levels in RA; such as the Disease Activity Score 28 (DAS28) with erythrocyte sedimentation rate (ESR), the Simplified Disease Activity Index (SDAI), and the Clinical Disease Activity Index (CDAI). These indices produce cut-off values that are used to categorize RA as remission, low, moderate, or high activity [3].

C-reactive protein (CRP) level is frequently used as an adjunct to articular swelling and tenderness in the assessment of the degree of disease activity. It is a component of the American College of Rheumatology (ACR) core set measuring clinical response in RA clinical trials. Moreover, it can be used as a component of DAS28 instead of ESR, and it was a predictor of

radiological damage in RA clinical trials [4]. The concentration of albumin in inflammatory diseases also changes. In active RA excess of albumin consumption occurs at sites of inflammation and therefore hypoalbuminemia develops [5]. Fibrinogen is implicated in the cascade of blood coagulation, and its deposition in joints often accompanies chronic inflammation in RA. Circulating level of fibrinogen in RA patients is usually elevated and correlates with markers of inflammation [6].

CRP/albumin ratio (CAR) is calculated by dividing the CRP level by the albumin measurement value and is a recent index used to determine the degree of inflammation, which is a more useful indicator than CRP or albumin alone [7]. The albumin to fibrinogen ratio (AFR) and CAR have been recently proposed as new informative biomarkers which can be used to effectively monitor status of RA patients [8].

In a previous study done in China in 2018 W.M. Yang et al. [8] included 160 RA patients and 159 age- and sex-matched healthy controls. Authors found significant difference between control and RA regarding CAR and AFR ($p < 0.001$).

So, we aimed to assess the correlation of CAR and AFR with disease activity in a group of Egyptian RA patients.

Patients and methods

Type of study and sampling. After review and approval by the Institutional Review Board (IRB) Committee, this study was carried

Table 1. Demographic characteristics of RA patients and control group

Parameter	RA patients (n=30)	Control group (n=30)
Age, years, M±SD	35.8±8.1	35.8±8.2
	F=0.006	p=0.99
Sex, n (%):		
female	21 (70,0)	17 (56,7)
male	9 (30,0)	13 (43,3)
	χ ² =3.4	p=0.19
BMI, kg/m ² , M±SD	29.3±5.7	30.56±4.3
	F=0.607	p=0.55

Note: BMI – body mass index.

out in Rheumatology, Rehabilitation and Physical Medicine Department, Faculty of Medicine, Zagazig University Hospitals. The study was performed according to the Declaration of Helsinki for studies involving humans. It is a case control study which included 2 groups (RA group and control group). Sample size calculated by assuming that M±SD of albumin concentration in patients with RA versus normal individuals is 35.35±8,00 versus 39.27±5,00 g/l, so sample size was calculated to be 60 cases (30 patients with RA and 30 apparently healthy controls; age and sex matched with patients), using open EPI, power of test 80%, confidence interval (CI) 95%. RA patients from the outpatient clinic and inpatient ward of the rheumatology department of Zagazig University Hospitals were enrolled in this case control study after taking an informed written consent. All patients were adults (≥18 years of age) and fulfilled ACR/ European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2010 classification criteria for RA [9].

Patients who had connective tissue diseases other than RA such as systemic lupus erythematosus, scleroderma, overlap syndrome and mixed connective tissue disease, inflammatory bowel disease, reactive arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, malignancies, infections, chronic hepatic diseases and renal diseases were all excluded. The control group consisted of 30 age and sex matched apparently healthy individuals.

Disease activity score. RA disease activity was assessed by DAS28 at time of admission.

$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times PGA$.

TJC – tender joint count, SJC – swollen joint count, PGA – patient's global assessment measured on a visual analog scale [10].

DAS28 was used for classification of RA activity. Grading of DAS28 was low (DAS28 ≤3.2), moderate (3.2 < DAS28 ≤5.1), high disease activity (DAS28 >5.1) and remission (DAS28 <2.6) [11].

Laboratory data. Laboratory parameters measured for each patient were CRP, ESR, fibrinogen and albumin. Peripheral venous blood samples were obtained from each patient. Serum albumin was assessed with Bromocresol green (BCG) method on Cobas c702/8000 (Roche diagnostic, Germany), plasma fibrinogen – with Clauss Clotting Time Method (Spectrum diagnostic, Egypt), CRP – with Immunoturbidometric technique on Cobas c501/6000 (Roche diagnostic, Germany) and ESR – with Vision B analyzer (YHLO Biotech diagnostic, China). All measurements were done within 2 h after sample collection. CRP, serum albumin and plasma fibrinogen were also measured for control group.

Table 2. Clinical characteristics of RA patients

Parameter	RA patients (n=30)
BMI, kg/m ² , M±SD	29,3±5,7
BMI, n (%):	
normal	6 (20)
overweight	15 (50)
obese	9 (30)
Morning stiffness, n (%):	
yes	21 (70)
no	9 (30)
Median (range), min	30 [10; 120]
RA activity, n (%):	
low	3 (10)
moderate	11(36,7)
high	16 (53,3)
DAS28, M±SD	5,3±1,5
Patient global assessment, cm, M±SD	7,1±2,2
Systemic manifestations, n (%):	
Chest	19 (63,3)
GIT	14 (46,7)
CVS	4 (13,3)
CNS	3 (10)
Eye	5 (16,6)

Note: GIT – gastrointestinal tract; CVS – cardiovascular; CNS – central nervous system.

Statistical analysis. Collection, tabulation and statistical analysis of all data were done using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). F-test (ANOVA) was used for comparing more than two groups of normally distributed variables. Mann–Whitney U test was used to compare between two groups of non-normally distributed variables. While comparing between more than two groups of non-normally distributed variables we used Kruskal–Wallis test (KW). We compared between percentages of categorical variables by Chi-square test or Fisher's exact test whenever appropriate.

Results

Characteristics of patients and the control group are shown in tables 1–3. The RA group included 21 females (70%) and 9 males (30%), with the mean age of 35.8±8.1 years, the control group – 17 females (56.7%) and 13 males (43.3%) with mean age of 35.8±8.2 years. No significant differences were found regarding age (p=0.99) and sex (p=0.19) between the two groups.

Table 4 shows that there was a statistically significant difference between RA patients and control group regarding CAR and AFR (p<0.001). CAR was higher in RA patients than in control. The median of CAR in RA patients was 2.7 [0.19; 20.96] while that in control group – 0.38 [0.02; 0.88]. Also, table 3 shows that AFR was decreased in RA patients in comparison with control group. The median of AFR in RA patients was 5.2 [4.09; 9.43] while that in control group – 16.9 [1.76; 29].

The relation of DAS28 with CAR and AFR in RA patients is shown in table 5. There was statistically significant relation of CAR and DAS28 in RA patients (p<0.05). Whereas relation of AFR and DAS28 was statistically insignificant (p>0.05). Mann–Whitney test showed that CAR was significantly different between different activity levels according to DAS28 (for low and moderate

Table 3. Laboratory investigation of RA patients

Parameter	Value
ESR, mm/h, Median (range)	27,5 [3; 81]
CRP, mg/l, Median (range)	12,35[1; 87]
Complete blood count, M±SD	
Hemoglobin, g/dl	11,8±2,1
Red blood cells, ·10 ⁶ /cmm	4,6±0,57
White blood cells, ·10 ³ /cmm	7,6±2,3
Platelets, ·10 ³ /cmm	276±83
Liver function test	
Serum ALT, U/L, Median (range)	17,1 [6,5; 46,1]
Serum AST, U/L, M±SD	19,3±6,4
Serum albumin, mg/dl, M±SD	4,3±0,39
Kidney function test	
BUN, mg/dl, Median (range)	10,25 [5,1; 183]
Creatinine, mg/dl, M±SD	0,72±0,17
Serology test	
RF, n (%):	
positive (≥14 IU/ml)	27 (90)
negative (<14 IU/ml)	3 (10)
RF, IU/ml, Median (range)	78,4 [10; 468]
Anti-CCP, n (%):	
positive (>20 U/ml)	17 (56,7)
negative (<20 U/ml)	13 (43,3)
Anti-CCP, U/ml, Median (range)	159,4 [6,64; 483,5]

Note: ALT – alanine transaminase; AST – aspartate transaminase; BUN – blood urea nitrogen; RF – rheumatoid factor; Anti-CCP – anti-cyclic citrullinated peptide.

Table 4. Comparison between RA patients and control group regarding CAR and AFR, Median (range)

Parameter	RA patients (n=30)	Control group (n=30)	p
Serum albumin, g/dl	4.3 [3.55; 5.23]	4.49 [3.7; 5.52]	0.054
ESR, mm/h	27,5 [3; 81]	—	—
CRP, mg/l	12.35 [1; 87]	1.77 [0.07; 4.5]	<0.001
Fibrinogen, g/dl	0.8 [0.46; 0.99]	0.26 [0.18; 0.39]	<0.001
CAR	2.7 [0.19; 20.96]	0.38 [0.02; 0.88]	<0.001
AFR	5.2 [4.09; 9.43]	16.9 [1.76; 29]	<0.001

Note: p – comparison between groups by Mann–Whitney U test.

Table 5. The relation of DAS28 with CAR and AFR in RA patients, Median (range)

Parameter	low (n=3)	DAS28 moderate (n=11)	high (n=16)	KW	p
CAR	0.78 [0.58; 2.43]	2.39 [0.19; 6.69]	4.52 [1.78; 20.96]	7.5	0.024
AFR	5.6 [4.09; 7.3]	5.37 [4.49; 9.43]	5.1 [4.29; 6.83]	1.4	0.49

RA activity p=0.55, for low and high activity p=0.01, for moderate and high activity p=0.04).

We have done ROC curve analyses (fig. 1) and showed that CAR can be used to detect disease activity of RA at cut off ≥2.66

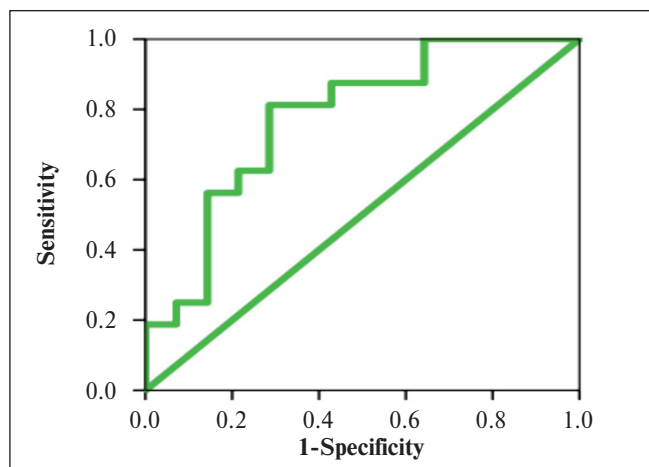


Fig. 1. ROC curve of CAR to detect disease activity of RA (AUC 0.78)

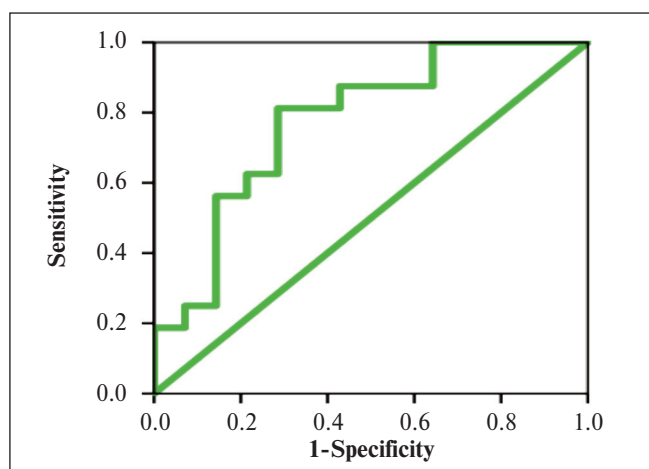


Fig. 2. ROC curve of AFR to detect disease activity of RA (AUC 0.62)

with sensitivity 81.3% and specificity 64.3% with an area under the curve (AUC) 0.78. So, CAR was a fair parameter to discriminate disease activity among RA patients. As shown in table 6, CAR may be used as marker to detect disease activity in RA at cut off ≥2.66 with sensitivity 81.3% and specificity 64.3%. AFR has AUC 0.62 with sensitivity 87.5% and specificity 42.9% at cut-off value ≤5.96 (fig. 2). So, in our group AFR was a poor parameter to discriminate disease activity among RA patients.

Discussion

The present study was designed to assess the correlation of AFR and CAR with disease activity in RA patients. We have revealed a statistically significant differences between RA patients and control group regarding CAR and AFR (p<0.001). This was in agreement with the results of previous investigations [8, 12, 13]. In our study, we found that fibrinogen was increased in RA patients compared with controls. This finding was in agreement with publications of P.A. Varisco et al. [6], T. Rooney et al. [14], P. Zhang et al. [15].

Median of serum albumin level in our patients was 4.3 [3.55; 5.23] mg/dl in RA patients while in control group –

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Table 6. Validity data of AFR and CAP as marker to detect disease activity of RA patients

Parameter	Cut off	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %	Accuracy	AUC
CAR	≥2.66	81.3	64.3	72.2	75	73.3	0.78
AFR	≤5.96	87.5	42.9	63.6	75	66.7	0.62

Note: PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value.

4.49 [3.7; 5.52] mg/dl, so albumin was slightly decreased in RA patients in comparison with control group. Nearly to our results, S. Ganeb et al. [16] found that serum albumin level was lower (median 3.9 [3.5; 4.35] mg/dl) in their RA patients than in control group. P. Zhang et al. [15], M. Ben-Hadj-Mohamed et al. [17] and H. Tsuji et al. [18] also showed decreased albumin level in RA patients. This may be attributed to the fact that albumin is an attractive carrier targeting inflamed joints and patients with active RA frequently develop hypoalbuminemia [5].

RA patients had higher CRP concentration than control group (12.35 [1; 87] and 1.77 [0.07; 4.5] mg/l respectively). In addition to ESR, CRP is a component of the American College of Rheumatology core set for assessment of clinical response in RA clinical trials and it is also a parameter for calculation of DAS28-CRP [4]. The median of CAR in RA patients was 2.7 [0.19; 20.96] and in control group – 0.38 [0.02; 0.88]. This is in agreement with the results of W.M. Yang et al. [8].

We evaluated the performance of CAR and AFR to predict the disease activity. The current study revealed that CAR was significantly different between different levels of RA activity according to DAS28 (low and high, $p=0.01$, moderate and high, $p=0.04$). These findings are matching with those previously reported by I. Sunar and S. Ataman [19] who declared that CAR was significantly different between high, medium and low remission disease activity groups ($p=0.008$). It has been observed that there was statistically insignificant relation between AFR and DAS28 level ($p>0.05$). W.M. Yang et al. [8] and N. Afifi et al. [12] were different with us when reported that DAS 28 negatively correlated to AFR ($p<0.001$) and that patients with higher DAS28 had smaller AFR level. Number of patients in our study was lower than in these studies. So, we need to increase number of patients in further studies.

In our study, ROC curve analysis to detect the discriminate validity of these ratios as markers of RA disease activity was performed. The highest AUC was that of CAR (AUC 0.78) at a cut-off of ≥ 2.66 with sensitivity 81.3% and specificity of 64.3%. So, CAR was a fair parameter to discriminate disease activity among RA patients. While AFR has area under curve of 0.62 with sensitivity and specificity 87.5 and 42.9% respectively at cut-off ≤ 5.96 . So, AFR was a poor measure to discriminate disease activity among RA patients.

These findings are rather close to the results of N. Afifi et al. [12] who declared that AFR had area under curve of 0.826 with sensitivity and specificity 86.84% and 75%, respectively at cut-off 1.461. CAR in that study had less specificity (66.67%) with area under curve of 0.789, at a cut-off 1.66 and sensitivity 81.58%.

There were some limitations in our study. First, this was a single center study. Second, we did not examine the correlations of AFR and CAR with important in RA inflammatory mediators like tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β .

Conclusion

In conclusion, there are scanty studies examining correlations of AFR and CAR with RA disease activity, despite the fact that AFR and CAR are parameters that can be assessed simply and at an affordable cost. AFR was lower while CAR was higher in RA patients. DAS 28 showed a strong correlation with CAR but not with AFR.

We suggest that CAR and AFR are very good variables to discriminate healthy subjects from RA patients. CAR was also a fair measure to discriminate disease activity among RA patients but AFR was a very poor parameter for activity level assessment. Their use in clinical practice to follow up RA patients seems promising. CAR was a more reliable indicator of activity in RA patients than AFR.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388 (10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3.
- Firestein G. Rheumatoid Arthritis, Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th edition. Philadelphia: Elsevier; 2017. P. 1115-66.
- Canhro H, Rodrigues A, Gregyrio M et al. Common Evaluations of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Reach Discordant Classifications across Different Populations. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Mar 8;5:40. doi: 10.3389/fmed.2018.00040. eCollection 2018.
- Giles J, Bartlett S, Andersen R. Association of Body Fat with C-reactive protein in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep; 58(9):2632-41. doi: 10.1002/art.23766.
- Ren K, Dusad A, Dong R, et al. Albumin as a Delivery Carrier for Rheumatoid Arthritis. *J Nanomed Nanotechnol*. 2013;(4):176.
- Varisco PA, Kemkes-Matthes B, Herkenne-Morard C, et al. Arthritis is linked to local and systemic activation of coagulation and brinolysis pathways. *J Thromb Haemost*. 2003 Dec; 1(12):2510-5. doi: 10.1111/j.1538-7836.2003.00462.x.
- Akkececi NS, Cetin GY, Gogebakan H, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Med Sci Monit*. 2019 Feb 22;25:1401-9. doi: 10.12659/MSM.912495.
- Yang WM, Zhang W, Huang Z, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score 28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. *Int Immunopharmacol*. 2018 Sep;62:293-8. doi: 10.1016/j.intimp.2018.07.007. Epub 2018 Jul 23.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9): 1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
- Prevoo ML, van Thof MA, Kuper HH et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44-8. doi: 10.1002/art.1780380107.
- Van Gestel AM, Haagsma CJ, Van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improve-

- ment criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum.* 1998 Oct;41(10):1845-50. doi: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1845::AID-ART17>3.0.CO;2-K.
12. Afifi N, Medhat B, Abdel Ghani A, et al. Value of Albumin-Fibrinogen Ratio and CRP-Albumin Ratio as Predictor Marker of Disease Activity in Egyptian RA Patients, Correlated with Musculoskeletal Sonography. *Open Access Rheumatol.* 2020 Nov 2;12:241-8. doi: 10.2147/OARRR.S268668. eCollection 2020.
13. He Y, Tang J, Wu B, et al. Correlation between albumin to fibrinogen ratio, C-reactive protein to albumin ratio and Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta.* 2020 Jan;500:149-54. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.009. Epub 2019 Oct 28.
14. Rooney T, Scherzer R, Shigenaga J, et al. Levels of plasma fibrinogen are elevated in well-controlled rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Aug;50(8):1458-65. doi: 10.1093/rheumatology/ker011. Epub 2011 Mar 26.
15. Zhang P, Liu J, Tan B, et al. Hypercoagulable state is associated with NF-kappa B activation and increased inflammatory factors in patients with rheumatoid arthritis. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2016 Mar;32(3):364-8.
16. Ganeb S, Egaila S, Hamed A, et al. Significance of serum albumin and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio score in assessment of disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Egypt Rheumatol Rehabil* 2020;47:5.
17. Ben-Hadj-Mohamed M, Khelil S, Ben Dbibis M, et al. Hepatic proteins and inflammatory markers in rheumatoid arthritis patients. *Iran J Public Health.* 2017 Aug;46(8):1071-78.
18. Tsuji H, Hashimoto M, Harada T, et al. Persistent anemia and hypoalbuminemia in rheumatoid arthritis patients with low serum triiodothyronine level. *Mod Rheumatol.* 2020 Jul;30(4):640-7. doi: 10.1080/14397595.2019.1649109. Epub 2019 Aug 8.
19. Sunar I, Ataman S. Serum C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Rheumatoid Arthritis and its Relationship with Disease Activity, Physical Function, and Quality of Life. *Arch Rheumatol.* 2020 Feb 7;35(2):247-53. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7456. eCollection 2020 Jun.

Received/Reviewed/Accepted
10.01.2022/09.03.2022/14.03.2022

Conflict of Interest Statement

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors

Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориатического артрита. Часть 2

Переверзина Н.О.¹, Круглова Л.С.¹, Коротаева Т.В.², Лиля А.М.^{2,3}

¹ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия

непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Псориаз (ПсО) — хроническое иммуноопосредованное заболевание, в патогенезе которого большую роль играют различные факторы риска (ФР) и генетическая предрасположенность. Комплексное взаимодействие генетических и триггерных факторов приводит к развитию аутоиммунных и аутовоспалительных реакций. У каждого четвертого пациента с ПсО гладкой кожи развивается псориатический артрит (ПсА), который при прогрессировании и отсутствии лечения может вызвать необратимые функциональные нарушения, что обуславливает необходимость ранней диагностики этого заболевания.

Цель систематического обзора и метаанализа — выявление эндогенных ФР развития ПсА.

Материал и методы. В базах данных PubMed (MEDLINE), EMBASE и Google Scholar проведен поиск статей об эндогенных ФР развития ПсА, которые были опубликованы за последние 10 лет (до 1 марта 2021 г.). Поиск текущих зарегистрированных исследований осуществлялся в реестрах клинических исследований США (ClinicalTrials.gov), Китая (Chinese Clinical Trial Registry) и на Международной платформе регистрации клинических исследований ВОЗ (WHO International Clinical Trial Registry Platform). Статистический анализ выполнен в соответствии с международными рекомендациями для систематических обзоров и метаанализа (PRISMA) с помощью программы Statistic SPSS 26.0 (США). Метаанализ подготовлен с использованием программы RevMan 5.

Результаты и обсуждение. В часть 2 систематического обзора вошло 56 статей об эндогенных ФР развития ПсА. При подготовке метаанализа отмечено статистически значимое возрастание (в 1,68 раза) риска возникновения ПсА при наличии псориатического поражения волосистой части головы (95% доверительный интервал, ДИ 1,09–2,61). Не выявлено статистически значимого увеличения риска развития ПсА при наличии инверсного ПсО. Среднее значение PASI было значимо выше (средняя разница 2,64; 95% ДИ 1,37–3,91) у больных ПсА по сравнению с пациентами без этого заболевания. Средняя длительность болезни также была выше (средняя разница 2,64 года; 95% ДИ 1,34–4,50) при ПсА, чем при ПсО.

Заключение. ПсО и ПсА — многофакторные заболевания. ФР не только влияют на их развитие, но и определяют особенности клинического течения, степень тяжести, наличие осложнений. Понимание ФР развития ПсА важно для оценки прогноза его течения, своевременной диагностики и раннего начала терапии, что позволит предотвратить тяжелые формы болезни и инвалидизацию пациентов.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; предикторы; факторы риска.

Контакты: Наталья Олеговна Переверзина; natalia.pereverzina@gmail.com

Для ссылки: Переверзина НО, Круглова ЛС, Коротаева ТВ, Лила АМ. Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориатического артрита. Часть 2. Современная ревматология. 2022;16(2):26–33. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-26-33

Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 2

Pereverzina N.O.¹, Kruglova L.S.¹, Korotaeva T.V.², Lila A.M.^{2,3}

¹Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹19, Marshal Timoshenko street, building 1A, Moscow 121359, Russia; ²34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia

Psoriasis (PsO) is a chronic immune-mediated disease, in the pathogenesis of which various risk factors (RFs) and genetic predisposition play an important role. The complex interaction of genetic and trigger factors leads to the development of autoimmune and autoinflammatory reactions. Every fourth patient with skin PsO develops psoriatic arthritis (PsA), which, progressing and left untreated, can cause irreversible functional disorders, which necessitates early diagnosis of this disease.

Objective: to identify endogenous risk factors for the development of PsA.

Material and methods. We searched PubMed (MEDLINE), EMBASE, and Google Scholar databases for articles on endogenous risk factors for the development of PsA that were published over the past 10 years (until March 1, 2021). We searched for currently registered trials in the registers of clinical trials of US (ClinicalTrials.gov), of China (Chinese Clinical Trial Registry) and the WHO International Clinical Trial Registry Platform. The statistical analysis was prepared in accordance with the international guidelines for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) using the Statistic SPSS 26.0 program (USA). Meta-analysis was prepared using RevMan 5 software.

Results and discussion. Part 2 of the systematic review included 56 articles on endogenous risk factors for the development of PsA. When preparing a meta-analysis, a statistically significant increase (1.68 times) in the risk of developing PsA in the presence of psoriatic lesions of the scalp was noted (95% confidence interval, CI 1.09–2.61). There was no statistically significant increase in the risk of developing PsA in the presence of inverse PsO. The mean PASI was significantly higher (mean difference 2.64; 95% CI 1.37–3.91) in patients with PsA compared with patients without this disease. Mean duration of illness was also longer (mean difference 2.64 years; 95% CI 1.34–4.50) in patients with PsA than in patients with PsO.

Conclusion: PsO and PsA are multifactorial diseases. RFs not only affect their development, but also determine the characteristics of the clinical course, severity, and the presence of complications. Understanding the risk factors of the development of PsA is important for assessing the prognosis, timely diagnosis, and early initiation of therapy, which will prevent severe forms of the disease and disability in patients.

Key words: psoriasis; psoriatic arthritis; predictors; risk factors.

Contact: Natalya Olegovna Pereverzina; natalia.pereverzina@gmail.com

For reference: Pereverzina NO, Korotaeva TV, Lila AM. Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 2. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):26–33. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-26-33

Псориаз (ПсО) — хроническое иммуопосредованное заболевание, в патогенезе которого большую роль играют различные факторы риска (ФР) и генетическая предрасположенность. Совместное действие генетических и триггерных факторов способствует развитию аутоиммунных и аутовоспалительных реакций. По данным исследований, у каждого четвертого пациента с ПсО гладкой кожи развивается псориазический артрит (ПсА), который при прогрессировании и отсутствии лечения может привести к необратимым функциональным нарушениям [1–4], что обуславливает необходимость ранней диагностика этого заболевания. В части 1 статьи были описаны экзогенные ФР ПсА [5].

Цель систематического обзора и метаанализа — выявление эндогенных ФР развития ПсА.

Материал и методы. Поиск статей об эндогенных ФР ПсА, опубликованных за последние 10 лет (до 1 марта 2021 г.), проводился в основных базах данных: PubMed (MEDLINE), EMBASE и Google Scholar. Поиск текущих зарегистрированных исследований осуществлялся в реестре клинических исследований США (ClinicalTrials.gov), Китая (Chinese Clinical Trial Registry) и на Международной платформе регистрации клинических исследований ВОЗ (WHO International Clinical Trial Registry Platform, ICTRP). Отбор статей с preprint/pre-proof проводился в bioRxiv, medRxiv и ChemRxiv.

Для поиска источников использованы ключевые слова согласно классификатору MeSH: «Risk factors AND psoriatic arthritis», «Risk AND factors AND psoriatic AND arthritis» с применением различных комбинаций в зависимости от возможностей разных баз данных.

Метаанализ подготовлен в соответствии с методическими рекомендациями по проведению метаанализа ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России с использованием программы RevMan 5 [6].

Результаты. Подробное описание поиска источников представлено в части 1 систематического обзора и метаанализа [5]. В часть 2 систематического обзора включено 56 статей об эндогенных ФР развития ПсА, которые были опубликованы за последние 10 лет.

Эндогенные ФР. К эндогенным ФР развития ПсА относятся отягощенная наследственность, мужской пол, высокий индекс массы тела (ИМТ), гормональные изменения, определенные локализации псориазических высыпаний, распространенная форма заболевания, включая кожные и суставные проявления.

Семейная предрасположенность — самый значимый ФР развития ПсА. В нескольких исследованиях сообщалось, что пациенты с ПсО, у которых есть родственники первой степени родства с ПсА, имеют повышенный риск развития данного заболевания [7–9], при этом коэффициент риска намного выше, чем при ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке [10–13].

В отличие от РА, при котором у части больных выявляются антигены II класса МНС (Major Histocompatibility Complex, главный комплекс гистосовместимости) — DR4 и Dw4, — ПсО и ПсА связаны с аллелями МНС класса I. Исследования показали, что риск развития ПсА повышают определенные аллели HLA (Human Leukocyte Antigens) B: B*08, B*27, B*38, тогда как HLA*06 специфичен для ПсО. Также были идентифицированы специфичные для ПсА locus риска, расположенный на хромосоме 5q31, аллели HLA*0602, HLA*0201 и аминокислота в позиции 67 локуса HLAB [14]. Помимо этого, обнаружено, что остаток глутамин в положении 45 гена *HLAB* обуславливает наибольшее различие в восприимчивости к ПсА и ПсО по сравнению с любым другим генетическим фактором в локусе HLA [15]. Частота HLAB*08, HLAB*27, HLAB*38 и HLAB*39 выше при ПсА, чем в общей популяции [16]. Полногеномные исследования показали, что полиморфизмы в генах, кодирующих рецептор интерлейкина (ИЛ) 23 и ФНО-индуцированный белок 3 (TNF- α), регулятор активности NF- κ B, были сильнее связаны с ПсА, чем с ПсО [14, 17, 18].

A. Aterido и соавт. [19] выявили однонуклеотидный полиморфизм в одном из локусов гена *B3GNT2*, участвующего в метаболизме гликозаминогликана, который продемонстрировал значимую связь с риском развития ПсА.

Использование комбинации статистических методов и передовых технологий машинного обучения с включением

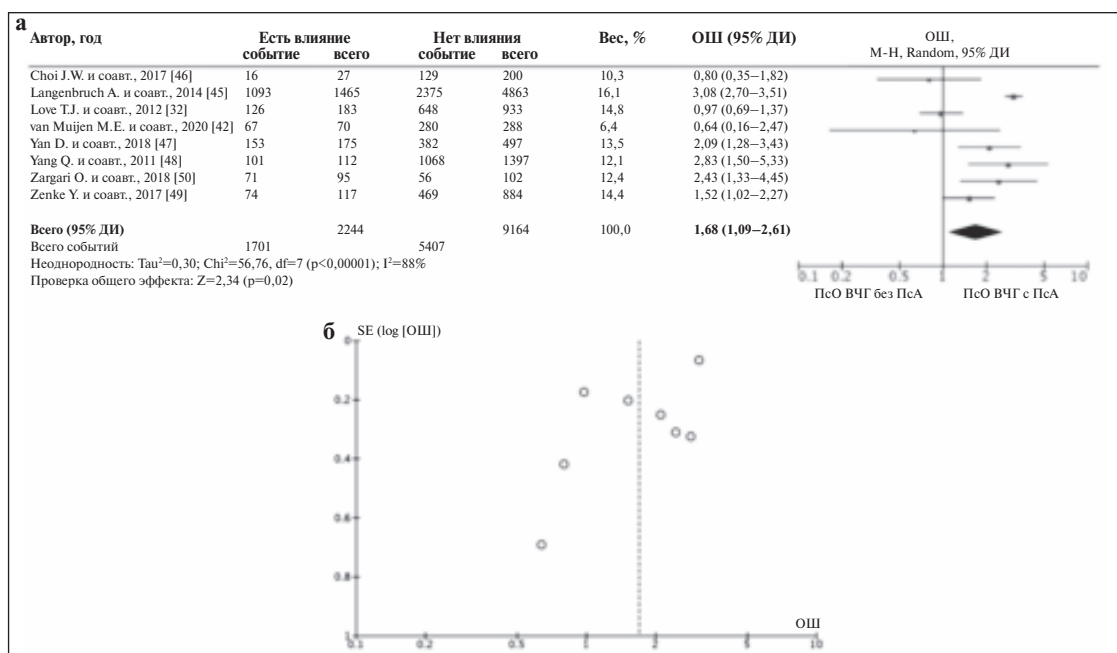


Рис. 1. Форест-диаграмма: ОШ развития ПсА у пациентов с ПсО ВЧГ (а); воронкообразная диаграмма (б). М-Н Random (Mantel–Haenszel random) – метод Мантела–Ханзела, случайное распределение, 95% ДИ; SE (log [ОШ]) – стандартная ошибка для логарифмического отношения шансов

Fig. 1. Forest diagram: OR of PsA development in patients with PsO of the scalp (a); funnel chart (б). M-H Random (Mantel–Haenszel random) – Mantel–Haenszel method, random distribution, 95% CI; SE (log [OR]) – standard error for the log odds ratio

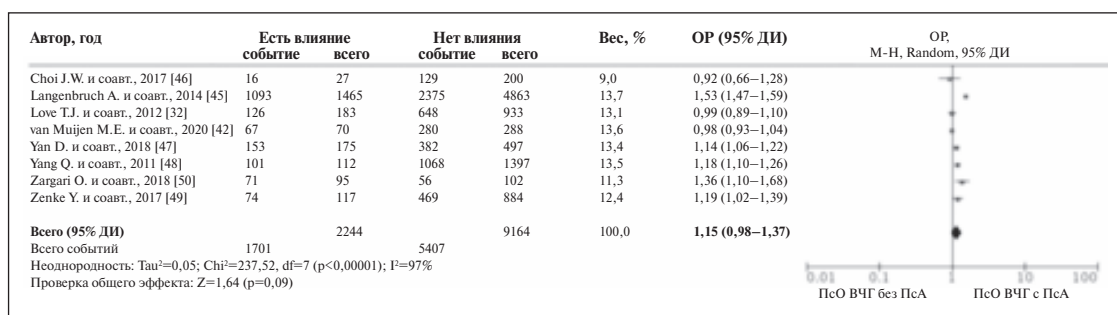


Рис. 2. Форест-диаграмма: ОР развития ПсА у пациентов с ПсО ВЧГ
Fig. 2. Forest diagram: HR of PsA development in patients with PsO of the scalp

данных шести когорт, объединивших более 7000 генотипированных пациентов с ПсА и ПсО, позволило определить набор комплексных генетических признаков и с высокой точностью и специфичностью спрогнозировать риск развития ПсА [20]. Важно отметить, что многие варианты изменений, связанные с иммунными воспалительными нарушениями, расположены в некодирующих областях на сайтах промотора и энхансера [21]. Однако исследования генетических ФР продолжаются [22, 23].

Согласно имеющимся данным, беременность может быть ФР ПсА в результате влияния гормонозависимых механизмов. Сообщается о повышенной активности ПсА во время беременности и сразу после нее у значительной части женщин [24]. У 18% пациенток ПсА возник в первые 3 мес после родов. Связь между началом заболевания и послеродовым периодом позволяет предположить, что беременность может служить ФР развития данного заболевания. Все женщины, у которых ПсА возник после беременности, имели

полиартрикулярное поражение. Предполагают, что для послеродового периода характерно только такое течение ПсА [25–27]. На обострение ПсА во время беременности указывала М. Østensen [28], которая наблюдала транзиторное появление аксиальных и периферических симптомов через несколько дней после родов, а выраженное обострение (в том числе поражение новых суставов и прогрессирование сакроилиита) – в первые 6 мес после родоразрешения. В ряде работ изучено влияние гормонального фона у женщин на риск развития и обострения ПсА [16]. Показано, что возраст начала менструального цикла и менопаузы, прием оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии, беременность и лечение бесплодия не связаны с риском развития ПсА. Однако, по данным других исследований, беременность снижает риск возникновения ПсА у больных ПсО (отношение шансов, ОШ 0,19; 95% доверительный интервал, ДИ 0,04–0,95) [29]. Есть мнение, что эстрогены могут защищать от развития ПсА. Отмечено, что распространенность ПсА по-

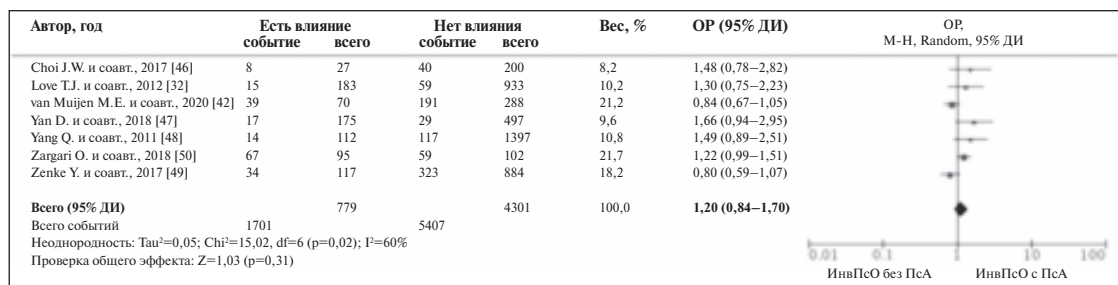


Рис. 3. Форест-диаграмма: ОР развития ПсА у пациентов с инвПсО

Fig. 3. Forest diagram: HR of PsA development in patients with inverse PsO

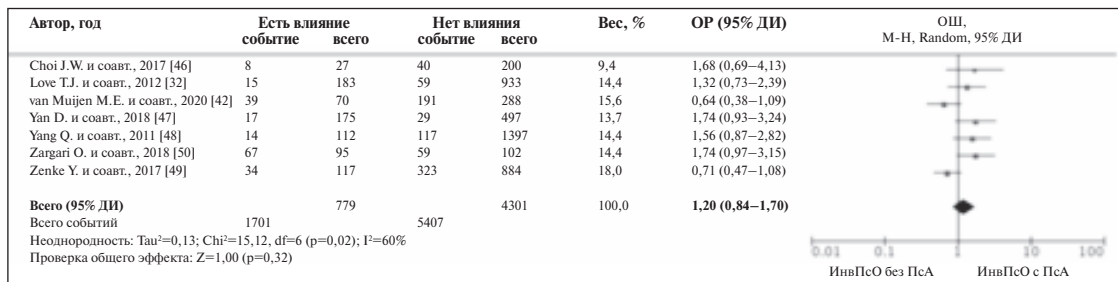


Рис. 4. Форест-диаграмма: ОШ развития ПсА у пациентов с инвПсО

Fig. 4. Forest diagram: OR of PsA development in patients with inverse PsO

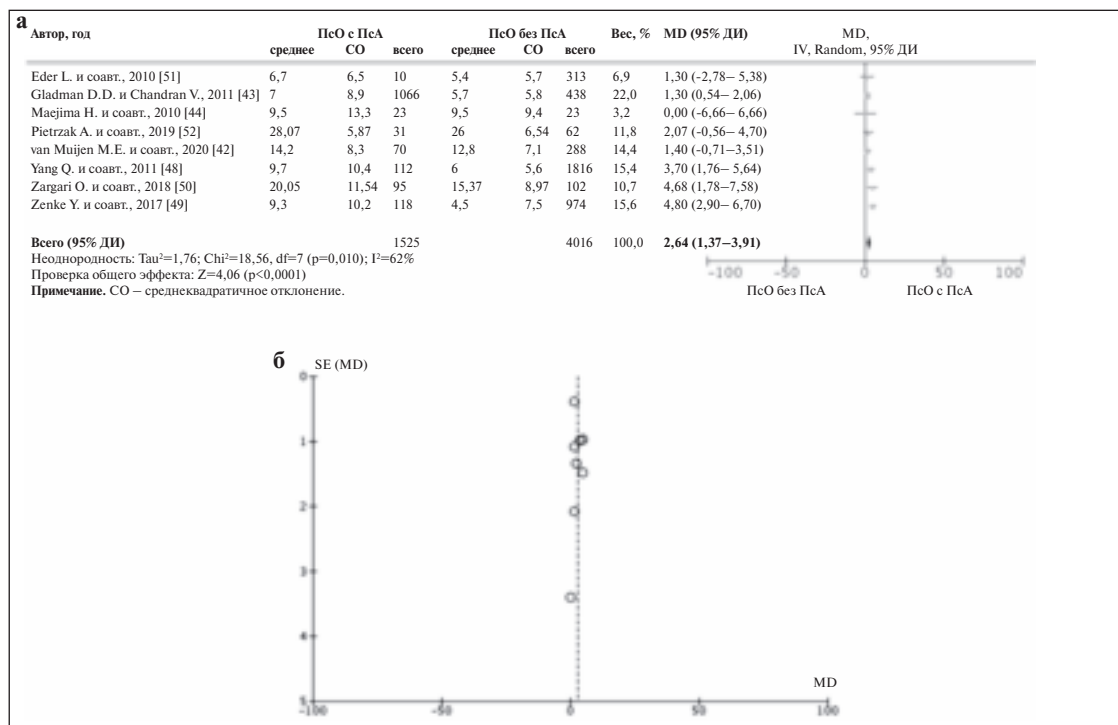


Рис. 5. Форест-диаграмма: среднее значение PASI у пациентов с ПсА и без ПсА (а); воронкообразная диаграмма (б). MD (Mean Difference) – средняя разница; SE (MD) – стандартная ошибка для средней разницы

Fig. 5. Forest diagram: mean PASI in patients with and without PsA (a); funnel chart (b). MD – mean difference; SE (MD) – standard error for mean difference

вышается в ранний послеродовой и менопаузальный периоды, когда уровень эстрогенов снижается, а тестостерона сыворотки крови, наоборот, повышается [30, 31].

Пациенты с ПсА имеют более высокий индекс массы тела (ИМТ), и у них чаще встречается абдоминальный тип ожирения по сравнению с больными ПсО и здоровыми ли-

цами контрольной группы [32]. Хотя связь между ИМТ и развитием ПсА при ПсО изучалась в небольшом числе исследований, во всех этих работах обнаружена ассоциация между высоким ИМТ и повышенным риском возникновения ПсА. Так, ожирение у лиц в возрасте 18 лет увеличивало риск ПсА, тогда как связи между текущим ИМТ и ПсА не

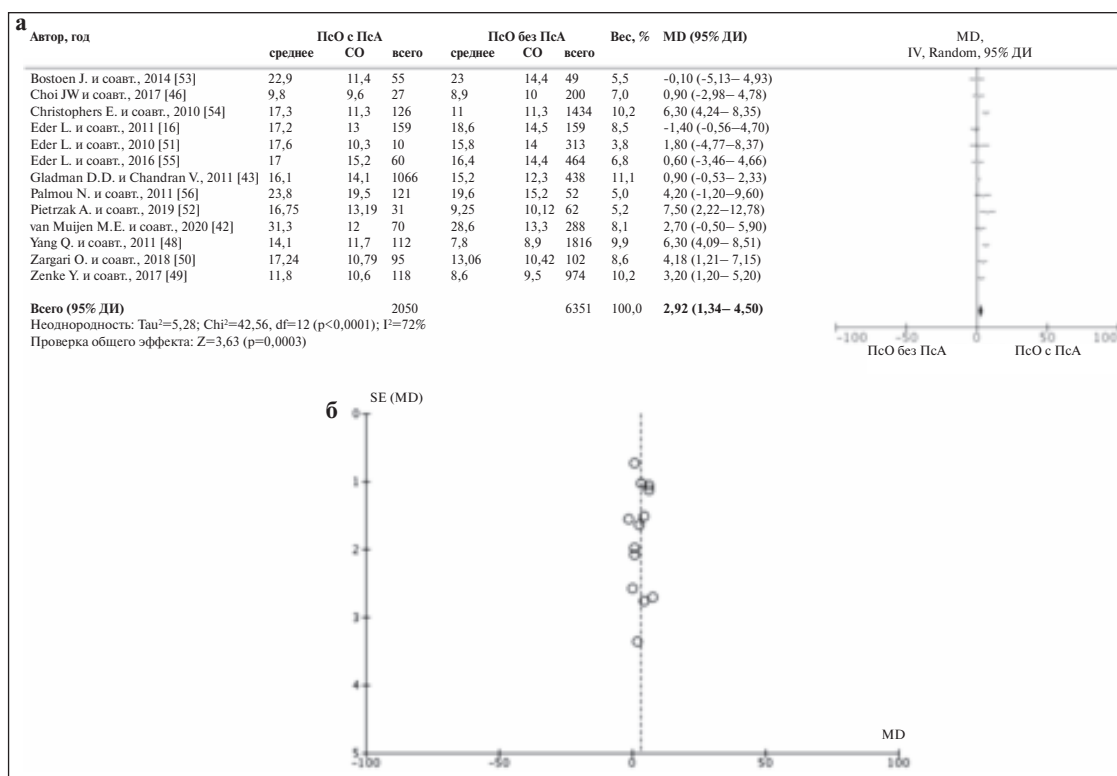


Рис. 6. Форест-диаграмма: длительность заболевания у больных ПсО с ПсА и без ПсА (а); воронкообразная диаграмма (б)

Fig. 6. Forest diagram: disease duration in PsO patients with and without PsA (a); funnel chart (b)

выявлено [33]. В то же время в других работах продемонстрирована зависимость между повышенным риском развития ПсА и ИМТ [32]. В международных обсервационных исследованиях сообщается о наличии ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) у 45% больных ПсА и 30–45% пациентов с метаболическим синдромом [34]. T.J. Love и соавт. [32] получили первые популяционные доказательства того, что ожирение повышает риск развития ПсА у пациентов с ПсО, а также у населения в целом. Было отмечено, что с повышением ИМТ значительно увеличивался риск возникновения ПсА. Так, для ИМТ от 25,0 до 29,9 относительный риск (ОР) развития ПсА составил 1,09 (0,93–1,28), для ИМТ от 30,0 до 34,9 – 1,22 (1,02–1,47) и для ИМТ $\geq 35,0$ – 1,48 (1,20–1,81). Снижение массы тела (ИМТ) приводило к улучшению течения ПсА, уменьшению активности заболевания [34]. Предполагают, что жировая ткань является источником медиаторов воспаления, таких как адипокины и провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин (ИЛ) 6 [35]. Помимо этого, отмечается гиперпродукция ИЛ1, ИЛ8, ИЛ17, ИЛ23 и других модуляторов воспаления [16, 32, 36]. Подтверждена связь между уровнем ожирения и количеством воспалительных цитокинов [32], которые наряду с генетическими, экологическими и иммунологическими факторами могут запускать развитие ПсА у восприимчивых лиц с ПсО. Кроме того, уровни сывороточного адипонектина и лептина выше у пациентов с ПсА, чем у больных ПсО, что отражает значительную степень метаболических нарушений у лиц первой группы [37]. По данным Y. Хие и соавт. [38], в сыворотке крови больных ПсА определялись высокие уровни лептина

и оментина, тогда как уровень адипонектина был значительно ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы и у пациентов с ПсО. Также следует учитывать, что влияние ожирения на риск развития ПсА может проявляться с некоторой задержкой и меняться со временем.

Как показал анализ большой популяции пациентов с ПсА, мужской пол является ФР поражения аксиального скелета и рентгенологических изменений в суставах. При псориазическом спондилите соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [39]. Сообщается, что у мужчин проходит больше времени с момента появления ПсО до развития ПсА, чем у женщин, вместе в тем у последних наблюдаются более активный ПсА, большие усталость и ограничение физической активности [40]. В других исследованиях различий в распространенности ПсА у мужчин и женщин не выявлено [41].

К ФР развития ПсА также относят длительный тяжелый ПсО гладкой кожи [42–45].

Нами был проведен метаанализ ФР развития ПсА, знание которых может способствовать улучшению диагностики данного заболевания в реальной практике.

ПсО волосистой части головы (ВЧГ) и инверсный псориаз (инвПсО). Для оценки влияния ПсО ВЧГ на риск развития ПсА в анализ было включено 8 исследований ($n=11\ 408$). Отмечено статистически значимое увеличение (в 1,68 раза) шансов (ОШ) развития ПсА (95% ДИ 1,09–2,61; рис. 1, а). В связи с высокой статистической гетерогенностью ($I^2=88$) метаанализ проводился на основе модели со случайным эффектом. При построении воронкообразной диаграммы публикационного смещения не наблюдалось (рис. 1, б). Однако при оценке рисков развития (ОР) ПсА у пациентов с пора-

жением ВЧГ результаты не достигали статистической значимости (95% ДИ 0,98–1,37; рис. 2).

При анализе рисков и шансов развития ПсА у пациентов с инвПсО статистически значимых данных по этим параметрам не обнаружено (95% ДИ 0,90–1,40 и 0,84–1,70 соответственно; рис. 3, 4).

Степень тяжести PASI у пациентов с ПсА и без ПсА. Оценка степени тяжести ПсО показала, что среднее значение PASI (Psoriasis Area and Severity Index) было значимо выше у больных ПсА (средняя разница 2,64; 95% ДИ 1,37–3,91) по сравнению с пациентами без ПсА (рис. 5, а). При умеренной гетерогенности исследований публикационного смещения не отмечено (рис. 5, б).

Длительность заболевания у пациентов с изолированным ПсО гладкой кожи и у больных ПсО и ПсА. По данным мета-анализа, средняя длительность заболевания была значимо

выше при ПсА (средняя разница 2,64 года; 95% ДИ 1,34–4,50), чем при ПсО (рис. 6, а). При умеренной гетерогенности исследований публикационного смещения не наблюдалось (рис. 6, б).

Заключение. ПсО и ПсА – многофакторные заболевания. ФР не только влияют на их развитие, но и определяют особенности клинического течения, степень тяжести, наличие осложнений. Как ревматологам, так и дерматологам важно знать ФР развития ПсА для оценки прогноза течения заболевания, его своевременной диагностики и раннего начала терапии, что позволит предотвратить тяжелые формы болезни и инвалидизацию. Однако публикаций, посвященных ФР при ПсА недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания данной проблемы и оптимизации подходов к ранней диагностике и лечению ПсА.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Boehncke WH, Schun MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015 Sep 5;386(9997):983–94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
- Chimenti MS, Caso F, Alivernini S, et al. Amplifying the concept of psoriatic arthritis: The role of autoimmunity in systemic psoriatic disease. *Autoimmun Rev*. 2019 Jun;18(6):565–75. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.007.
- Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018 Jun 2;391(10136):2273–84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4.
- Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):251–65. e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027.
- Переверзина НО, Круглова ЛС, Коротаева ТВ, Лила АМ. Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориатического артрита. Часть I. Современная ревматология. 2022; 16(1):14–9. [Pereverzina NO, Kruglova LS, Korotaeva TV, Lila AM. Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 1. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):14–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-14-19
- Омельяновский ВВ, Авксентьева МВ, Сура МВ и др. Методические рекомендации по проведению мета-анализа. Москва: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России; 2017. 28 с. [Omel'yanovskii VV, Avksent'eva MV, Sura MV, et al. *Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu meta-analiza* [Methodological recommendations for conducting meta-analysis]. Moscow: FGBU «TsEKKMP» Minzdrava
- Rossii; 2017. 28 p.].
- Karason A, Love TJ, Gudbjornsson B. A strong heritability of psoriatic arthritis over four generations – the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Nov;48(11):1424–8. doi: 10.1093/rheumatology/kep243.
- Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):664–7. doi: 10.1136/ard.2008.089367.
- FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, et al. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther*. 2015 May 7;17(1):115. doi: 10.1186/s13075-015-0640-3.
- Wordsworth P, Bell J. Polygenic susceptibility in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1991 Jun;50(6):343–6. doi: 10.1136/ard.50.6.343.
- Alarcon-Segovia D, Alarcon-Riquelme ME, Cardiel MH, et al. Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus Eritematoso (GLADEL). Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1138–47. doi: 10.1002/art.20999.
- Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii37–9. doi: 10.1136/ard.2004.030775.
- Myers A, Kay LJ, Lynch SA, Walker DJ. Recurrence risk for psoriasis and psoriatic arthritis within sibships. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jun;44(6):773–6. doi: 10.1093/rheumatology/keh589.
- Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, et al. Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis. *Nat Commun*. 2015 Feb 5;6:6046. doi: 10.1038/ncomms7046.
- Okada Y, Han B, Tsoi LC, et al. Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes. *Am J Hum Genet*. 2014 Aug 7;95(2):162–72. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.07.002.
- Eder L, Law T, Chandran V, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug;63(8):1091–7. doi: 10.1002/acr.20496.
- Bowes J, Loehr S, Budu-Aggrey A, et al. PTPN22 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis but not psoriasis: evidence for a further PsA-specific risk locus. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1882–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207187.
- Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet*. 2010 Nov;42(11):996–9. doi: 10.1038/ng.688.
- Aterido A, Cacete JD, Tornero J, et al. Genetic variation at the glycosaminoglycan metabolism pathway contributes to the risk of psoriatic arthritis but not psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Mar;78(3):e214158. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214158.
- Patrick MT, Stuart PE, Raja K, et al. Genetic signature to provide robust risk assessment of psoriatic arthritis development in psoriasis patients. *Nat Commun*. 2018 Oct 9;9(1):4178. doi: 10.1038/s41467-018-06672-6.
- Farh KK, Marson A, Zhu J, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature*. 2015 Feb 19;518(7539):337–43. doi: 10.1038/nature13835.
- Laborde CM, Larzabal L, Gonzalez-Can-

- tero A, et al. Advances of Genomic Medicine in Psoriatic Arthritis. *J Pers Med*. 2022 Jan 3;12(1):35. doi: 10.3390/jpm12010035.
23. Eder L, Li Q, Rahmati S, et al. Defining Imaging Sub-phenotypes of Psoriatic Arthritis: Integrative Analysis of Imaging Data and Gene Expression in a PsA Patient Cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Feb 14;keac078. doi: 10.1093/rheumatology/keac078.
24. Ostensen M. Pregnancy in psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1988;17(1):67-70. doi: 10.3109/03009748809098763.
25. McHugh NJ, Laurent MR. The effect of pregnancy on the onset of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1989 Feb;28(1):50-2. doi: 10.1093/rheumatology/28.1.50.
26. Clowse ME. Comparison of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis pregnancies: disease activity, treatment, and outcomes. *Arthritis Rheum*. 2014; 66 Suppl:S706.
27. Mouyis MA, Thornton CC, Williams D et al. Pregnancy outcomes in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2017 Jan; 44(1):128-129. doi: 10.3899/jrheum.160929.
28. Østensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol*. 1992 Oct-Dec;28(3-4):235-7. doi: 10.1111/j.1600-0897.1992.tb00801.x.
29. Thumboo J, Uramoto K, Shbeeb MI, et al. Risk factors for the development of psoriatic arthritis: a population based nested case control study. *J Rheumatol*. 2002 Apr;29(4): 757-62.
30. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb 15;61(2):233-9. doi: 10.1002/art.24172.
31. Feldman SR, Zhao Y, Shi L, et al. Economic and comorbidity burden among moderate-to-severe psoriasis patients with comorbid psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(5):708-17. doi: 10.1002/acr.22492.
32. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug; 71(8):1273-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201299.
33. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, et al. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol*. 2010 Jul;146(7):721-6. doi: 10.1001/archdermatol.2010.141.
34. Klingberg E, Bilberg A, Björkman S, et al. Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: an interventional study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 11;21(1):17. doi: 10.1186/s13075-019-1810-5.
35. Russolillo A, Iervolino S, Peluso R, et al. Obesity and psoriatic arthritis: from pathogenesis to clinical outcome and management. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):62-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes242.
36. Moroni L, Farina N, Dagna L. Obesity and its role in the management of rheumatoid and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020 Apr;39(4):1039-47. doi: 10.1007/s10067-020-04963-2.
37. Eder L, Jayakar J, Pollock R, et al. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec; 72(12):1956-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202325.
38. Xue Y, Jiang L, Cheng Q, et al. Adipokines in psoriatic arthritis patients: the correlations with osteoclast precursors and bone erosions. *PLoS One*. 2012;7(10):e46740. doi: 10.1371/journal.pone.0046740. Epub 2012 Oct 29.
39. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):578-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201357.
40. Nas K, Capkin E, Dagli AZ, et al; Anatolian Group for the Assessment in Rheumatic Diseases (ANGARD). Gender specific differences in patients with psoriatic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2017 Mar;27(2):345-9. doi: 10.1080/14397595.2016.1193105.
41. Passia E, Vis M, Coates LC, et al. Sex-specific differences and how to handle them in early psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2022 Jan 11;24(1):22. doi: 10.1186/s13075-021-02680-y.
42. Van Muijen ME, van Hal TW, Groenewoud HMM, et al. The Skin May Clear But the Arthritis Won't Disappear: Focusing on Concomitant and New-Onset Psoriatic Arthritis in a Daily Practice Cohort of Psoriasis Patients on Biologic Therapy. *Psoriasis (Auckl)*. 2020 Oct 5;10:29-37. doi: 10.2147/PTTS.270619.
43. Gladman DD, Chandran V. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):25-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq262.
44. Maejima H, Taniguchi T, Watarai A, et al. Evaluation of nail disease in psoriatic arthritis by using a modified nail psoriasis severity score index. *Int J Dermatol*. 2010 Aug;49(8):901-6. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04452.x.
45. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, et al. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014 Nov;171(5): 1123-8. doi: 10.1111/bjd.13272.
46. Choi JW, Kim BR, Seo E, et al. Could Psoriatic Arthritis Be Easily Diagnosed from Current Suspicious Physical Findings in the Dermatology Clinic? *Ann Dermatol*. 2017 Feb;29(1):48-54. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.48.
47. Yan D, Ahn R, Leslie S, et al. Clinical and Genetic Risk Factors Associated with Psoriatic Arthritis among Patients with Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018 Dec;8(4): 593-604. doi: 10.1007/s13555-018-0266-x.
48. Yang Q, Qu L, Tian H, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Dec;25(12):1409-14. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03985.x.
49. Zenke Y, Ohara Y, Kobayashi D, et al. Nail findings in patients with psoriatic arthritis: A cross-sectional study with special reference to transverse grooves. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Nov;77(5):863-7. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.001.
50. Zargari O, Leyli EK, Azimi SZ. Nail Involvement in Patients with Psoriatic Arthritis in Northern Iran. *Autoimmune Dis*. 2018 Oct 15;2018:4608490. doi: 10.1155/2018/4608490.
51. Eder L, Loo T, Kalman-Lamb G, et al. Environmental Risk Factors for Psoriatic Arthritis Among Patients with Psoriasis – A Case Control Study. *J Rheumatol*. 2010 Jun; 37(6):1285.
52. Pietrzak A, Chabros P, Grywalska E, et al. Serum lipid metabolism in psoriasis and psoriatic arthritis – an update. *Arch Med Sci*. 2019 Mar;15(2):369-375. doi: 10.5114/aoms.2018.74021.
53. Bostoen J, Van Praet L, Brochez L, Mielants H, Lambert J. A cross-sectional study on the prevalence of metabolic syndrome in psoriasis compared to psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Apr;28(4): 507-11. doi: 10.1111/jdv.12071.
54. Christophers E, Barker JN, Griffiths CE, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 May; 24(5):548-54. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03463.x. Epub 2009 Oct 23.
55. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Apr;68(4):915-23. doi: 10.1002/art.39494.
56. Palmou N, Marzo-Ortega H, Ash Z, et al. Linear pitting and splinter haemorrhages are more commonly seen in the nails of patients with established psoriasis in comparison to psoriatic arthritis. *Dermatology*. 2011;223(4): 370-3. doi: 10.1159/000335571. Epub 2012 Feb 2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

6.11.2021/20.03.2022/22.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Переверзина Н.О. <https://orcid.org/0000-0003-1563-9475>

Круглова Л.С. <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Результаты открытого многоцентрового неинтервенционного исследования клинической эффективности и переносимости эторикоксиба при остеоартрите и неспецифической боли в спине с дополнительной оценкой влияния препарата на «центральные» проявления боли

Каратеев А.Е.¹, Полищук Е.Ю.¹, Филатова Е.С.¹, Амирджанова В.Н.¹,
Нестеренко В.А.¹, Потапова А.С.¹, Глухова С.И.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Сарапулова А.В.³,
Мухин А.А.⁴, Люсина О.С.⁵, Левашева Л.А.⁶, Крюкова Е.В.⁷, Клейн Д.К.⁸,
Кичай Н.В.⁹, Кабалык М.А.¹⁰, Доброхотова Н.Э.¹¹, Грабовецкая Ю.Ю.¹²,
Благодарева Л.А.¹³, Зонова Е.В.¹⁴, Цвингер С.М.¹⁵, Попов П.П.¹⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Минздрава России, Москва; ³МО «Новая больница», Екатеринбург; ⁴ФКУЗ «МСЧ МВД
России по Тульской области», Тула; ⁵СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №96», Поликлиническое отделение
№90, Санкт-Петербург; ⁶Клиника ревматологии профессора Дубикова, Владивосток; ⁷БУЗ ВО «Воло-
годская областная клиническая больница», Вологда; ⁸Медико-профилактический центр ФГБОУ ВО
«Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург; ⁹ОБУЗ «Курская городская клиническая больница №4» Комитета здравоохранения
Курской области, Курск; ¹⁰Институт терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеан-
ский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток; ¹¹ГБУЗ «Новгород-
ская областная клиническая больница», Великий Новгород; ¹²ГБУЗ КО «Областная клиническая больница»,
Калининград; ¹³Клиники Самарского государственного медицинского университета, Самара;
¹⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новоси-
бирск; ¹⁵ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита;
¹⁶БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница № 20», Воронеж
¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
³Россия, 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29; ⁴Россия, 300026, Тула, Калужское шоссе, 9; ⁵Россия,
195297, Санкт-Петербург, ул. Тимуровская, 17, корп. 1; ⁶Россия, 690080, Владивосток, ул. Басаргина, 42В;
⁷Россия, 160002, Вологда ул. Лечебная, 17, ⁸Россия, 195196, Санкт-Петербург, Заневский проспект, 1/82;
⁹Россия, 305026, Курск, 2-й Промышленный пер., 13В; ¹⁰Россия, 690002, Владивосток, проспект Остря-
кова, 2; ¹¹Россия, 173008, Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14; ¹²Россия, 236016, Калининград,
ул. Клиническая, 74; ¹³Россия, 443079, Самара, проспект Карла Маркса, 165Б;
¹⁴Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ¹⁵Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39А;
¹⁶Россия, 394055, Воронеж, ул. Депутатская, 15

Формирование хронической скелетно-мышечной боли (СМБ) — многофакторный процесс, в патогенезе которого существенную роль играет механизм центральной сенситизации (ЦС).

Цель исследования — оценка эффективности эторикоксиба в дозе 60 мг/сут при заболеваниях, сопровождающихся умеренно выраженной/выраженной хронической СМБ, с дополнительным анализом влияния этого препарата на проявления ЦС.

Пациенты и методы. Было проведено открытое наблюдательное исследование, в котором 790 пациентов (71,6% женщин, средний возраст 54,5±13,0 лет) с остеоартритом и хронической неспецифической болью в спине в течение 2 нед получали эторикоксиб по 60 мг/сут. Оценивалась динамика боли, нарушения функции, усталости, расстройств сна, общей оценки состояния здоровья (ООСЗ) по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0—10), а также признаков ЦС по части А опросника CSI.

Результаты и обсуждение. Через 2 нед интенсивность боли при движении, в покое и ночью снизилась в среднем соответственно на 58,8±24,1; 69,7±32,6 и 70,1±32,8%, функциональная недостаточность — на 58,2±22,5%, усталость — на 52,2±25,8%, ООСЗ — на

50,0±22,6%, наблюдалось улучшение сна на 54,3±25,8% ($p<0,001$ для всех параметров). Было отмечено снижение значения CSI в среднем на 33,1±14,5% ($p<0,001$), а также числа пациентов с высоковероятной ЦС ($CSI\geq 40$) с 35,3 до 10,3% ($p<0,001$). Не было зафиксировано серьезных лекарственных осложнений. Общая частота нежелательных реакций составила 5,9%, наиболее часто встречались диспепсия и артериальная гипертензия.

Заключение. Эторикоксиб является эффективным и относительно безопасным средством для контроля хронической СМБ. Он снижает выраженность ЦС — одного из центральных механизмов патогенеза хронической СМБ.

Ключевые слова: остеоартрит; хроническая неспецифическая боль в спине; центральная сенситизация; CSI; эторикоксиб.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Филатова ЕС и др. Результаты открытого многоцентрового неинтервенционного исследования клинической эффективности и переносимости эторикоксиба при остеоартрите и неспецифической боли в спине с дополнительной оценкой влияния препарата на «центральные» проявления боли. Современная ревматология. 2022;16(2):34–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-34-42

Results of an open multicenter non-interventional study of clinical efficacy and tolerability of etoricoxib in osteoarthritis and nonspecific back pain with additional evaluation of the effect of the drug on the «central» manifestations of pain

Karateev A.E.¹, Polishchuk E.Yu.¹, Filatova E.S.¹, Amirdzhanova V.N.¹, Nesterenko V.A.¹, Potapova A.S.¹, Glukhova S.I.¹, Lila A.M.^{1,2}, Sarapulova A.V.³, Mukhin A.A.⁴, Lyusina O.S.⁵, Levasheva L.A.⁶, Kryukova E.V.⁷, Klein D.K.⁸, Kichai N.V.⁹, Kabalyk M.A.¹⁰, Dobrokhotova N.E.¹¹, Grabovetskaya Yu.Yu.¹², Blagodareva L.A.¹³, Zonova E.V.¹⁴, Zwinger S.M.¹⁵, Popov P.P.¹⁶

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³Medical Association «The new Hospital», Yekaterinburg; ⁴Medical unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Tula region, Tula; ⁵City Polyclinic №96, Polyclinic Department No. 90, St. Petersburg; ⁶Rheumatology Clinic of Professor Dubikov, Vladivostok; ⁷Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda; ⁸Medical and preventative center North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg; ⁹Kursk city clinical hospital №4, Kursk; ¹⁰Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University of the Russian Ministry of Health, Vladivostok; ¹¹Novgorod Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod; ¹²Regional Clinical Hospital, Kaliningrad; ¹³Clinics of the Samara State Medical University, Samara; ¹⁴Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ¹⁵Chita State Medical Academy, Chita; ¹⁶Voronezh City Clinical Hospital №20, Voronezh

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia; ³29, Zavodskaya street, Yekaterinburg 620109, Russia; ⁴9, Kaluzhskoe shosse, Tula 300026, Russia; ⁵17, Timurovskaya street, building 1, St. Petersburg 195297, Russia; ⁶42B, Basargin street, Vladivostok 690080, Russia; ⁷17, Lechebnaya street, Vologda 160002, Russia; ⁸1/82, Zanevskiy prospect, St. Petersburg 195196, Russia; ⁹13B, 2nd Promyshlenniy side-street, Kursk 305026, Russia; ¹⁰2, Ostriyakova prospect, Vladivostok 690002, Russia; ¹¹14, Pavla Levitta street, Veliky Novgorod 173008, Russia; ¹²74, Klinicheskaya street, Kaliningrad 236016, Russia; ¹³165Б, Karl Marks prospect, Samara 443079, Russia; ¹⁴52, Krasniy prospect, Novosibirsk 630091, Russia; ¹⁵39A, Gorkiy street, Chita 672000, Russia; ¹⁶15, Deputatskaya street, Voronezh 394055, Russia

The formation of chronic musculoskeletal pain (MSP) is a multifactorial process, in its pathogenesis mechanism of central sensitization (CS) plays an important role.

Objective: to evaluate the effectiveness of etoricoxib at a dose of 60 mg per day in diseases accompanied by moderate/severe chronic MPS, with an additional analysis of the effect of this drug on the manifestations of CS.

Patients and methods. An open observational study, 790 patients (71.6% women, mean age 54.5±13.0 years) with osteoarthritis and chronic nonspecific back pain received etoricoxib 60 mg/day for 2 weeks. The dynamics of pain, dysfunction, fatigue, sleep disturbances, general health assessment (GHA) on a numerical rating scale (NRS 0–10), as well as signs of CS according to part A of the CSI questionnaire were assessed.

Results and discussion. After 2 weeks, the intensity of pain during movement, at rest and at night decreased on average by 58.8±24.1, 69.7±32.6 and 70.1±32.8% respectively; functional insufficiency by 58.2±22.5%, fatigue by 52.2±25.8%, GHA by 50.0±22.6%, sleep improvement by 54.3±25.8% was observed ($p<0.001$ for all parameters). There was a decrease in the CSI value by an average of 33.1±14.5% ($p<0.001$), as well as a decrease in the number of patients with highly probable CS ($CSI\geq 40$) from 35.3 to 10.3% ($p<0.001$). No serious drug-related complications were recorded. The overall frequency of adverse reactions was 5.9%, with dyspepsia and hypertension being the most common.

Conclusion. Etoricoxib is an effective and relatively safe treatment for chronic MSP. It reduces the severity of CS, one of the central mechanisms of the pathogenesis of chronic MSP.

Key words: osteoarthritis; chronic nonspecific back pain; central sensitization; CSI; etoricoxib.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Polishchuk EYu, Filatova ES, et al. Results of an open multicenter non-interventional study of clinical efficacy and tolerability of etoricoxib in osteoarthritis and nonspecific back pain with additional evaluation of the effect of the drug on the «central» manifestations of pain. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):34–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-34-42

Хроническая скелетно-мышечная боль (СМБ), вызывающая тяжелые страдания, инвалидизацию и потерю социальной активности миллионов людей, является актуальной медицинской и социальной проблемой [1, 2]. Ведущая причина развития СМБ — заболевания суставов и позвоночника, такие как остеоартрит (ОА) и хроническая неспецифическая боль в спине (НБС). Эффективная анальгетическая терапия при данной патологии рассматривается как центральный элемент медицинской помощи, направленной на улучшение качества жизни пациентов и уменьшение функциональных нарушений [3, 4].

Патогенез СМБ сложен и включает многие составляющие: хроническое воспаление, дегенеративные процессы, мышечный гипертонус, сенситизацию периферических ноцицепторов, нейропластические процессы, психоэмоциональные нарушения и др. Важнейшее значение в формировании хронической СМБ придается развитию феномена центральной сенситизации (ЦС) — функциональных изменений ноцицептивной системы, способствующих значительному снижению болевого порога, возникновению гипералгезии и распространенной боли [5–7].

Лечение хронической СМБ должно носить комплексный характер. Следует использовать немедикаментозные методы и фармакологические средства, мишенью которых являются различные звенья патогенеза данного синдрома. Первая линия анальгетической терапии — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), подавляющие активность циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и синтез центрального медиатора воспаления и боли — простагландина E_2 . НПВП снижают сенситизацию периферических ноцицепторов, обладают локальным противовоспалительным эффектом и блокируют действие ряда факторов роста, препятствуя прогрессированию дегенеративных процессов, в частности неоваскуляризации и гетеротопической оссификации [1, 8].

НПВП могут оказывать определенное влияние и на развитие ЦС, если действующее вещество способно создавать терапевтическую концентрацию в периневральном пространстве, в достаточном количестве проникая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Следует отметить, что подавляющее большинство молекул НПВП обратимо на 99% связываются альбуминами сыворотки, фактически утрачивая возможность диффузии через ГЭБ [9–11].

В связи с этим в последние годы большой интерес вызывает эторикоксиб — селективный ингибитор ЦОГ2, который сохраняет относительно высокую «свободную», не связанную с альбумином, фракцию (порядка 8%), что обеспечивает его проникновение через ГЭБ и возможность воздействия на центральные структуры ноцицептивной системы [9–11]. В ряде клинических исследований, в которых эторикоксиб использовался для лечения ОА, продемонстрирована способность этого НПВП не только существенно уменьшать

СМБ, но и оказывать значимое воздействие на такие проявления ЦС, как симптомы невропатической боли (оценка по опроснику PainDETECT) и индекс гипералгезии [12, 13].

В настоящее время для изучения ЦС применяется новый опросник — CSI (Central Sensitization Inventory), часть А которого содержит 25 утверждений, предполагающих оценку в баллах от 0 до 4 (шкала Ликерта — от «никогда» до «всегда»). Наличие ЦС считается высоковероятным при общей сумме баллов по части А ≥ 40 [14, 15]. Опросник CSI прошел валидацию в нашей стране [16, 17]. Однако до настоящего времени не проводилось масштабных исследований терапевтического потенциала эторикоксиба при хронической СМБ с определением динамики показателей ЦС по опроснику CSI.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности эторикоксиба в дозе 60 мг/сут при заболеваниях, сопровождающихся хронической СМБ, с дополнительным анализом влияния этого препарата на проявления ЦС.

Пациенты и методы. Было проведено открытое наблюдательное многоцентровое исследование ЭЛЬДОРАДО (Эторикоксиб при Лечение Дорсалгии и Остеоартрита: Результаты Анализезии — Детальная Оценка). Исследуемую группу составили 790 пациентов с ОА и хронической НБС (71,6% женщин, средний возраст $54,5 \pm 13,0$ лет), соответствующих следующим критериям включения: возраст ≥ 18 лет; диагноз ОА коленного (КС) и/или тазобедренного (ТБС) сустава или генерализованного ОА (ГОА) и/или хронической НБС, установленный лечащим врачом на основании принятых в России критериев; наличие умеренной/выраженной боли (≥ 4 балла) по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–10, где 0 — отсутствие боли, 10 — настолько сильная боль, насколько можно представить); наличие показаний для назначения эторикоксиба (лечение хронической боли в нижней части спины и/или симптоматическая терапия ОА) в соответствии с решением лечащего врача; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов при наличии: «красных флагов» (признаков угрожающей здоровью и жизни системной патологии или перенесенных травм, которые могут вызывать боль в суставах и спине и требуют экстренных диагностических мероприятий и специального лечения); любых ревматических заболеваний, кроме ОА и хронической НБС, а также любых других висцеральных заболеваний и патологических состояний, которые могут быть причиной появления боли в суставах и спине, ограничений и противопоказаний для использования эторикоксиба в соответствии с инструкцией фирмы-производителя и национальными рекомендациями по применению НПВП; показаний для проведения локальной инъекционной терапии глюкокортикоидами (ГК); тяжелых функциональных нарушений и коморбидной патологии, препятствующих регулярным визитам для врачебного осмотра.

Общая характеристика больных (n=790)
General characteristics of patients (n=790)

Параметр	Значение
Пол, женский/мужской, %	71,6/28,4
Возраст, годы, М±σ Возраст ≥65 лет, %	54,5±13,0 22,4
ИМТ кг/м ² , М±σ ИМТ >30, %	27,9±5,1 28,4
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] Длительность болезни >5 лет, %	5 [2; 10] 40,0
Работа, %: офисная физическая не работает пенсионер инвалид	42,3 14,2 6,2 26,6 10,7
Диагноз, %: НБС ОА КС ОА ТБС ГОА	48,1 28,1 12,5 11,3
Выраженность боли по ЧРШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]: при движении в покое ночью	6 [5; 7] 3 [1; 5] 3 [1; 5]
Число пациентов с CSI ≥40, %	35,3
Коморбидность, %: АГ язвенный анамнез диспепсия ГЭРБ СД 2-го типа хроническая болезнь почек	50,4 8,6 5,8 7,6 12,8 2,9
Дополнительная терапия, %: ИПП витамины группы В миорелаксанты	16,0 10,0 11,4

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Результаты лечения оценивали через 2 нед, при этом за первичную «конечную точку» было принято уменьшение интенсивности боли по ЧРШ. Дополнительными параметрами оценки эффективности эторикоксиба (вторичные «конечные точки») являлись: 1) уменьшение выраженности функциональных нарушений по ЧРШ (0–10); 2) изменение общей оценки состояния здоровья (ООСЗ) по ЧРШ (0–10); 3) изменение оценки усталости по ЧРШ (0–10); 4) изменение оценки неудовлетворенности сном по ЧРШ (0–10); 5) оценка пациентом результатов лечения по 5-балльной шкале Ликерта: 1 — нет эффекта; 2 — слабый эффект; 3 — средний; 4 — хороший и 5 — отличный; 6) динамика проявлений ЦС (по суммарному счету, полученному с помощью части А опросника CSI). Кроме того, учитывались все нежелательные реакции (НР), возникавшие в период лечения.

Для статистической обработки полученных данных была использована программа SPSS17.0. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (М±σ), при отсутствии нормального распределения данных — в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), качественные данные — в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений применялся тест Уилкоксона (χ^2) для связанных выборок, Манна–Уитни для независимых выборок, для сравнения качественных параметров использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Исследование ЭЛЬДОРАДО было одобрено комитетом по этике при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 22.04.2021 г., протокол заседания №07. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. На фоне приема эторикоксиба у большинства пациентов отмечалось существенное снижение интенсивности боли. Так, в среднем интенсивность боли при движении, в покое и ночью через 2 нед снизилась на 58,8±24,1; 69,7±32,6 и 70,1±32,8% соответственно. Число пациентов с уменьшением боли при движении, в покое и ночью ≥50% составило 70,4; 80,9 и 85,0% соответственно. Динамика интенсивности болевых ощущений была статистически значимой ($p < 0,001$; рис. 1). Лишь 1 пациент прервал лечение из-за НР (дестабилизация АГ).

Число больных с хорошим ответом на лечение (уменьшение боли при движении ≥50% по сравнению с исходным уровнем) в группах пациентов с хронической НБС и ОА существенно не различалось и составляло соответственно 73,1

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице. Среди них преобладали женщины среднего и пожилого возраста, причем число пациентов с ОА и НБС существенно не различалось и составляло соответственно 51,9 и 48,1%. Следует отметить, что большинство больных имели коморбидную патологию: у 50,4% отмечалась артериальная гипертензия (АГ), у 12,8% — сахарный диабет (СД) 2-го типа, у 8,6% — язвенный анамнез. Признаки высоковероятной ЦС (CSI ≥ 40) выявлены у 35,3% больных.

Всем пациентам был назначен эторикоксиб (Риксия®; Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд) по 60 мг 1 раз в сутки. При наличии показаний, по решению лечащего врача, дополнительно могли быть использованы миорелаксанты (толперизон, тизанидин или баклофен), витамины группы В и ингибиторы протонной помпы (ИПП) в стандартной дозе. Применение других НПВП в любых лекарственных формах, парацетамола, опиоидов, локальных инъекций ГК и местных анестетиков, а также физиотерапевтических методов лечения рассматривалось как критерий исключения из исследования.

и 67,6% ($p=0,09280$). При этом число пациентов, у которых боль была полностью или практически полностью купирована (интенсивность боли при движении ≤ 1 по ЧРШ), в группе хронической НБС оказалось значимо выше, чем при ОА: 31,3 и 18,9% соответственно ($p=0,00007$). Применение миорелаксантов и витаминов группы В не ассоциировалось с более значимым уменьшением боли по сравнению с монотерапией эторикоксибом.

На фоне терапии отмечено улучшение таких показателей, как нарушение функции — на $58,2 \pm 22,5\%$ ($p<0,001$), нарушение сна — на $54,3 \pm 25,8\%$ ($p<0,001$) и уменьшение усталости — на $52,2 \pm 25,8\%$ ($p<0,001$; рис. 2). Произошло также значительное улучшение ООСЗ. Так, если исходно медиана этого показателя составляла 5 [4; 6], то через 2 нед — 2 [1; 4] (улучшение в среднем на $50,0 \pm 22,6\%$; $p<0,001$).

Было отмечено значительное снижение среднего значения CSI — на $33,1 \pm 14,5\%$ ($p<0,001$; рис. 3). Число лиц с высоковероятной ЦС (CSI ≥ 40) снизилось с 35,3 до 10,3%, $p<0,001$.

Большинство пациентов оценили результат лечения как хороший (4) и отличный (5). Лишь единичные больные (5,6%) указали на низкую эффективность исследуемого препарата (рис. 4).

Был проведен анализ факторов, определяющих недостаточный ответ на лечение (уменьшение боли при движении $<50\%$ по сравнению с исходным уровнем; рис. 5). Мы установили, что возраст ≥ 65 лет, длительность болезни >5 лет, исходно очень сильная боль при движении (≥ 7 по ЧРШ), высоковероятная ЦС (CSI ≥ 40), а также обострение заболевания несколько раз в год ассоциируются с меньшей эффективностью терапии НПВП.

Проведенный анализ показал, что имелась четкая корреляция между динамикой боли при движении и усталости ($r=0,4641$, $p<0,001$), а также между динамикой удовлетворенности сном ($r=0,4053$, $p<0,001$) и показателями CSI ($r=0,3094$, $p<0,001$).

Не выявлено серьезных НР, угрожающих здоровью пациентов и потребовавших госпитализации. Различные НР были зафиксированы всего у 5,9% пациентов: диспепсия — у 3,2%, развитие или дестабилизация АГ — у 1,6% (в 1 случае эта НР стала причиной от-

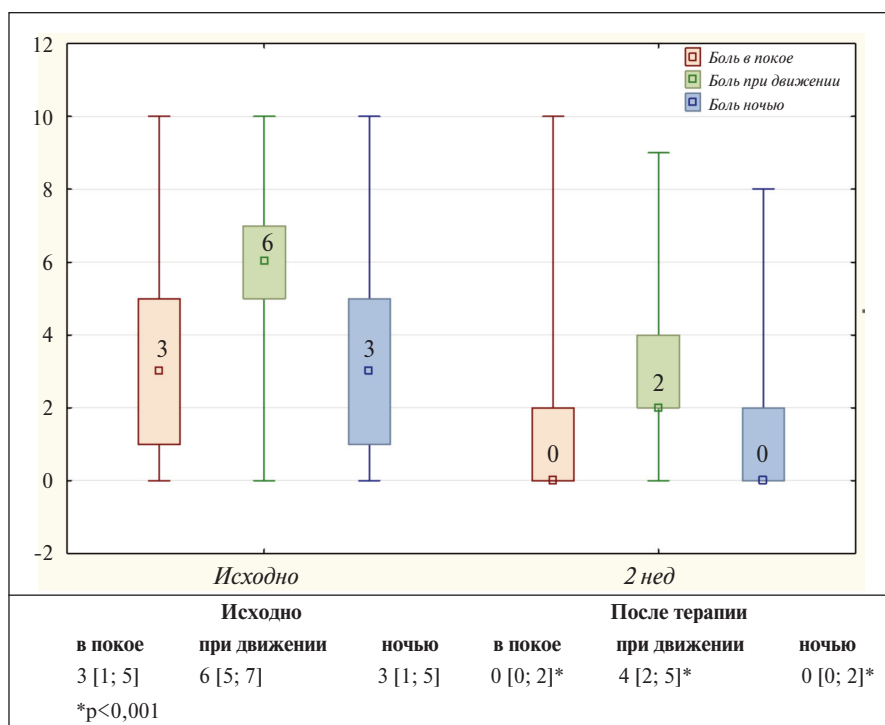


Рис. 1. Динамика интенсивности боли на протяжении 2 нед терапии эторикоксибом (ЧРШ, 0–10), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Fig. 1. Dynamics of pain intensity during 2 weeks of therapy with etoricoxib (NRS, 0–10), Me [25th; 75th percentile]

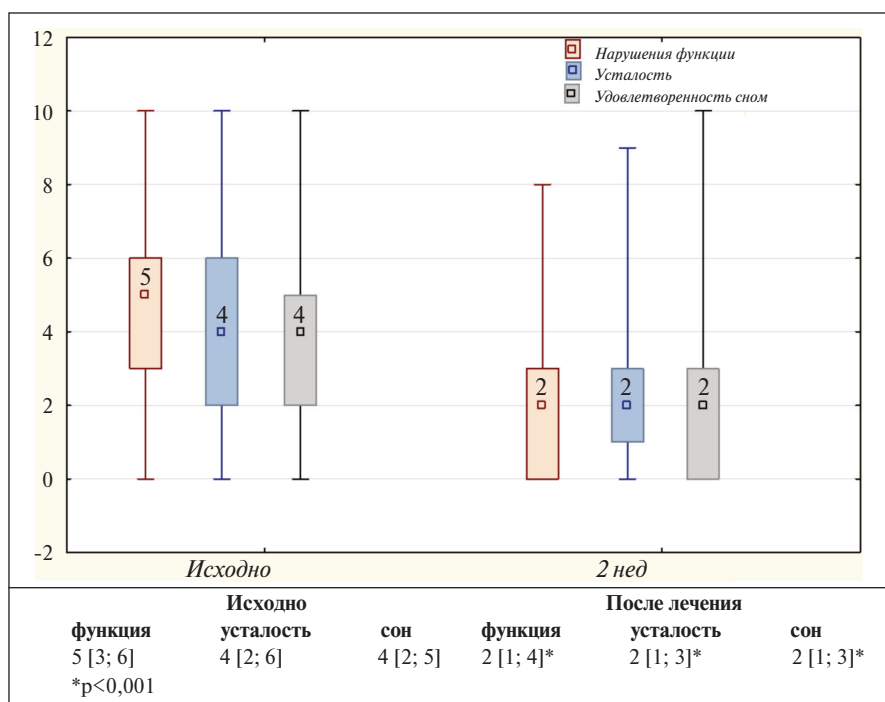


Рис. 2. Динамика нарушений функции и сна, а также усталости и утомляемости на протяжении 2 нед терапии эторикоксибом (ЧРШ, 0–10), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Fig. 2. Dynamics of dysfunction and sleep disorders, as well as fatigue during 2 weeks of therapy with etoricoxib (NRS, 0–10), Me [25th; 75th percentile]

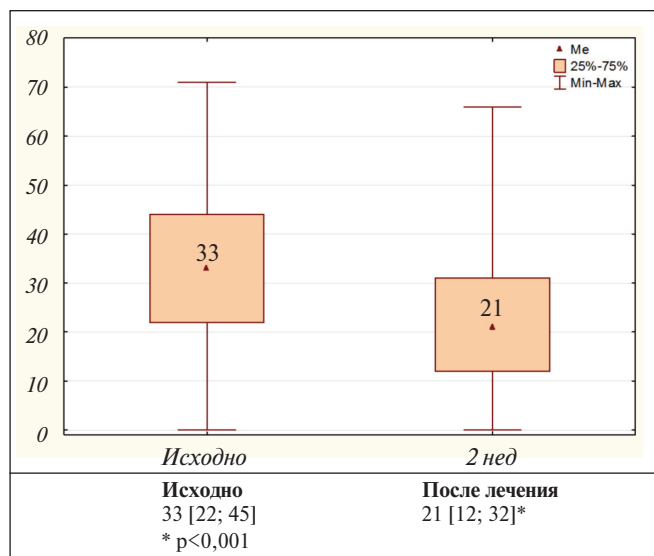


Рис. 3. Динамика индекса ЦС (по CSI, общий балл) в течение 2 нед приема эторикоксиба, Me [25-й; 75-й перцентили]

Fig. 3. Dynamics of the CS index (according to CSI, total score) during 2 weeks of treatment with etoricoxib, Me [25th; 75th percentile]

мены эторикоксиба), головная боль — у 0,6%, отеки — у 0,4%, кожный зуд — у 0,1% пациентов. Диспепсия была купирована с помощью ИПП и антацидов, при АГ проводилась коррекция антигипертензивной терапии, при кожном зуде назначались антигистаминные препараты. Головная боль и отеки купировались самостоятельно после завершения курса лечения.

Обсуждение. Полученные данные показали высокую эффективность эторикоксиба (Риксия®), использование которого обеспечило значительное снижение болевых ощущений у большинства пациентов с хронической НБС и ОА. Важно отметить, что, помимо анальгетического действия, эторикоксиб успешно уменьшал такие проявления патологии скелетно-

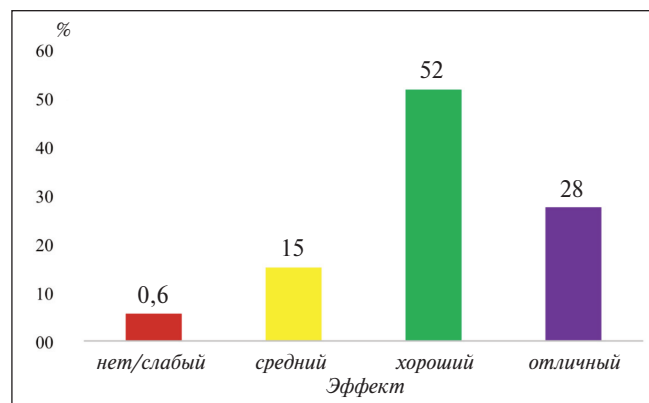


Рис. 4. Оценка результатов лечения пациентами (шкала Ликерта, 1–5)

Fig. 4. Evaluation of treatment outcomes by patients (Lickert scale, 1–5)

мышечной системы, как нарушение функции, утомляемость, усталость и расстройства сна, с которыми во многом связаны страдания пациентов и ухудшение качества жизни [18].

Применение эторикоксиба существенно улучшило ООСЗ — интегральный показатель, отражающий суммарное негативное влияние патологии на организм. Важно отметить, что пациенты дали высокую оценку результату лечения: почти 80% определили его как хороший или отличный.

Вместе с тем следует учитывать открытый наблюдательный характер исследования ЭЛЬДОРАДО. Работы, выполненные по такому дизайну, нередко показывают высокий терапевтический потенциал изучаемого препарата. Это объясняется принципом отбора пациентов, которые исходно

настроены на прием конкретного лекарства и его высокую эффективность, с чем связан значительный «эффект плацебо». Тем не менее подобные работы широко используются во всем мире как один из важных инструментов определения эффективности и безопасности новых лекарств. При этом работы, дизайн которых предполагает высокий уровень доказательности, включая двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), обычно демонстрируют гораздо более скромные результаты.

В то же время обширный материал, полученный в ходе анализа многочисленных РКИ, показывает, что эторикоксиб — весьма действенное средство для лечения СМБ. Это подтверждает недавно опубликованный B.R. da Costa и соавт. [19] метаанализ 192 РКИ (n=102 829), в которых исследовалась эффек-

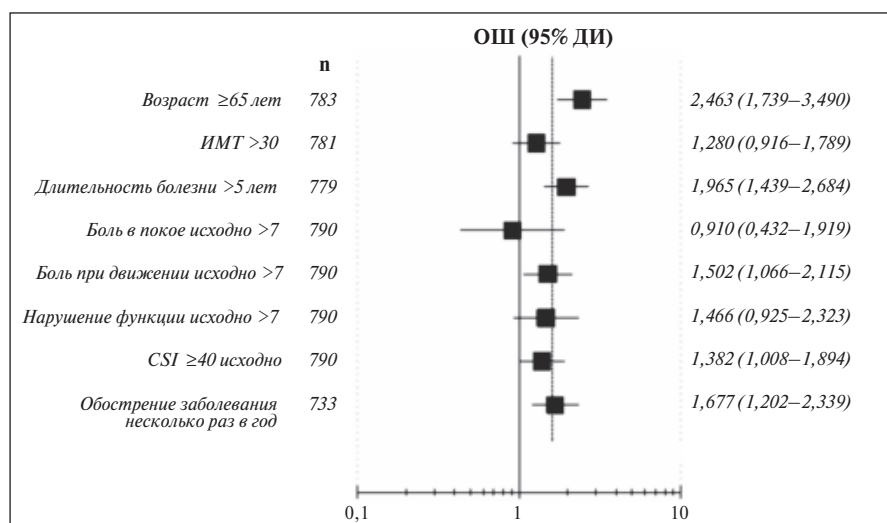


Рис. 5. Анализ факторов, снижающих эффективность терапии (ассоциированных с уменьшением боли при движении <50% по сравнению с исходным уровнем).

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал

Fig. 5. Analysis of factors that reduce the effectiveness of therapy (associated with a decrease in pain during movement <50% compared with baseline)

тивность НПВП, опиоидов и парацетамола при ОА. Согласно полученным данным, применение эторикоксиба в дозе 60 и 90 мг/сут обеспечивало достижение значимого улучшения с вероятностью $\geq 99\%$. По лечебному действию эторикоксиб был равен диклофенаку в дозе 150 мг/сут и превосходил все другие НПВП, парацетамол и опиоиды. Эффективность эторикоксиба при хронической НБС показана в работе A.R. Moore и соавт. [20], выполнивших объединенный анализ двух РКИ, в которых этот препарат сравнивался с плацебо. Было рассчитано число пациентов, принимавших эторикоксиб в дозе 60 мг/сут ($n=210$) и плацебо ($n=217$), у которых отмечалось снижение выраженности боли как минимум на 15, 30, 50 и 70% по сравнению с исходным уровнем. Выявлено, что число больных с улучшением было значимо выше при использовании эторикоксиба, причем на каждой ступени обезболивания (от 15 до 70%). Так, снижение боли $\geq 50\%$ было достигнуто у 45% больных, получавших активную терапию, и у 30% пациентов, принимавших плацебо.

Принципиально важным аспектом нашего исследования стала оценка влияния эторикоксиба на ЦС с помощью опросника CSI. Как было отмечено выше, сегодня ЦС рассматривается как один из важных элементов патогенеза СМБ при ОА и хронической НБС. По данным, полученным в настоящей работе, признаки высоковероятной ЦС были зафиксированы у 35,3% пациентов, что соответствует результатам международных исследований. Так, недавно L. Zolio и соавт. [21] представили метаанализ 39 исследований, в которых оценивались симптомы невропатической боли и ЦС у пациентов с ОА. Общая распространенность симптомов невропатической боли при ОА КС по опроснику PainDETECT (≥ 13) составила 40% (95% ДИ 32–48%), высоковероятная невропатическая боль (>18) отмечалась у 20% (95% ДИ 15–24%) обследованных. Частота ЦС при ОА КС по опроснику CSI достигала 36% (95% ДИ 12–59%). При ОА ТБС распространенность вероятных симптомов невропатической боли по опроснику PainDETECT составила 29% (95% ДИ 22–37%), высоковероятной невропатической боли – 9% (95% ДИ 6–13%); ЦС по опроснику CSI – 29% (95% ДИ 11–36%). Столь же часто признаки ЦС обнаруживаются при хронической НБС: по данным метаанализа 16 исследований ($n=2347$), проведенного I. Schuttert и соавт. [22], число пациентов с оценкой по CSI ≥ 40 при этой патологии достигало 43,2%.

В нашем исследовании было показано, что значительное снижение интенсивности боли (по ЧРШ) сопровождалось столь же существенным уменьшением выраженности ЦС (по CSI), причем динамика этих показателей четко коррелировала между собой. Следует отметить, что наличие высоковероятной ЦС (CSI ≥ 40) ассоциировалось с худшим результатом лечения СМБ. Этот факт еще раз подтверждает большое значение ЦС в развитии клинических проявлений ОА и хронической НБС.

Данные об эффективности эторикоксиба в отношении снижения выраженности ЦС соответствуют результатам проведенных

ранее работ зарубежных авторов [23]. Так, имеются два хорошо организованных РКИ, в которых оценивалось влияние эторикоксиба на элементы ЦС при ОА. L. Arendt-Nielsen и соавт. [12] сравнивали эторикоксиб с плацебо у 37 больных ОА в течение 4 нед. В отличие от плацебо, активный препарат значительно повышал порог боли при давлении на ногу и область КС. Оценка динамики боли по опроснику BPI (Brief Pain Inventory), PainDETECT и WOMAC также показала существенное преимущество эторикоксиба.

В РКИ P. Moss и соавт. [13] сопоставлялся эффект эторикоксиба 60 мг и плацебо у 60 больных ОА с учетом влияния на элементы ЦС. После 2 нед лечения было отмечено существенное снижение интенсивности СМБ: индекс WOMAC боль уменьшился на 30,7%. При этом зафиксировано значительное влияние изучаемого препарата на центральные механизмы боли: к 14-му дню индекс механической гипералгезии КС на фоне приема эторикоксиба снизился на 32,6%, в то время как в группе плацебо отмечалось его повышение. Очень важно, что при оценке по PainDETECT, отражающей связь боли с ЦС, показано уменьшение данного показателя на 23,6%. Также отмечалось значительное снижение местной холодовой и механической гипералгезии (на 10,0–13,8%).

В нашей работе наблюдалась низкая частота НР при использовании эторикоксиба. Это особенно важно, учитывая серьезный коморбидный фон у пациентов, включенных в исследование. Полученные данные в целом соответствуют международному опыту применения этого препарата. Так, по результатам метаанализа 9 РКИ ($n=26\,034$) при ОА и РА, проведенного X. Feng и соавт. [24], относительный риск (ОР) развития НР со стороны желудочно-кишечного тракта при использовании эторикоксиба был значительно ниже, чем при лечении диклофенаком и напроксеном: соотношение рисков составило 0,67 (95% ДИ 0,59–0,76; $p<0,00001$) и 0,59 (95% ДИ 0,48–0,72; $p<0,00001$). Применение эторикоксиба, как и всех других НПВП, может сопровождаться дестабилизацией АГ, однако вероятность данного осложнения относительно невелика, что показали данные метаанализа 15 РКИ ($n=13\,814$) [25]. Частота развития АГ на фоне приема этого препарата не превышала соответствующий показатель при использовании неселективных НПВП и плацебо (ОР 1,07; 95% ДИ 0,72–1,58).

Заключение. Таким образом, результаты исследования ЭЛЬДОРАДО продемонстрировали хорошую эффективность эторикоксиба при лечении СМБ у пациентов с ОА и хронической НБС. Применение этого препарата не только приводило к уменьшению выраженности боли, утомляемости, усталости, нарушений функции и сна, связанных с патологией суставов и позвоночника, но и позволяло значительно снизить выраженность ЦС, которая является одним из главных элементов патогенеза хронической боли. Новый генерик эторикоксиба Риксия® продемонстрировал хороший терапевтический потенциал и низкую частоту лекарственных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.].
2. Clauw DJ, Essex MN, Pitman V, Jones KD. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgrad Med*. 2019 Apr;131(3):185-98. doi: 10.1080/00325481.2019.1574403. Epub 2019 Feb 11.
3. Trouvin AP, Perrot S. Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management. *Joint Bone Spine*. 2018 Jul;85(4):429-34. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.08.002.
4. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2356-67. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X. Epub 2018 Mar 21.
5. Mathias K, Amarnani A, Pal N, et al. Chronic Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2021 Jul 16;25(9):59. doi: 10.1007/s11916-021-00973-0.
6. Curatolo M, Arendt-Nielsen L. Central hypersensitivity in chronic musculoskeletal pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015 May;26(2):175-84. doi: 10.1016/j.pmr.2014.12.002.
7. Arant KR, Katz JN, Neogi T. Quantitative sensory testing: identifying pain characteristics in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Jan;30(1):17-31. doi: 10.1016/j.joca.2021.09.011.
8. Magni A, Agostoni P, Bonezzi C, et al. Management of Osteoarthritis: Expert Opinion on NSAIDs. *Pain Ther*. 2021 Dec;10(2):783-808. doi: 10.1007/s40122-021-00260-1.
9. Takemoto JK, Reynolds JK, Remsberg CM, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of etoricoxib. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(11):703-20. doi: 10.2165/00003088-200847110-00002.
10. Renner B, Zacher J, Buvanendran A, et al. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery — a pilot study. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2010 Feb;381(2):127-36. doi: 10.1007/s00210-009-0482-0. Epub 2010 Jan 6.
11. Piirainen A, Kokki M, Hautajärvi H, et al. The Cerebrospinal Fluid Distribution of Postoperatively Administered Dextropropofol and Etoricoxib and Their Effect on Pain and Inflammatory Markers in Patients Undergoing Hip Arthroplasty. *Clin Drug Investig*. 2016 Jul;36(7):545-55. doi: 10.1007/s40261-016-0400-4.
12. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2016 Aug;157(8):1634-44. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000562.
13. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Nov;25(11):1781-91. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009. Epub 2017 Aug 2.
14. <https://painrussia.ru/publications/the-questnaires-and-scales-to-assess-pain/csi.default.ivp.php>
15. Gervais-Hupe J, Pollice J, Sadi J, Carlesso LC. Validity of the central sensitization inventory with measures of sensitization in people with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2018 Nov;37(11):3125-32. doi: 10.1007/s10067-018-4279-8. Epub 2018 Sep 3.
16. Есин ОР, Горобец ЕА, Хайруллин ИХ и др. Опросник центральной сенситизации — русскоязычная версия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(6):51-6. [Esin OR, Gorobets EA, Khairullin IKh, et al. Central Sensitization Inventory — a Russian version. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):51-6. (In Russ.)].
17. Бахтадзе МА, Чурюканов МВ, Кукушкин МЛ и др. Опросник для оценки центральной сенситизации: лингвистическая адаптация русскоязычной версии. Российский журнал боли. 2020;18(4):40-5. [Bakhtadze MA, Churyukanov MV, Kukushkin ML, et al. Central sensitization inventory: linguistic adaptation of the Russian version. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2020;18(4):40-5. (In Russ.)].
18. Sheldon EA, Bird SR, Smugar SS, Tershakovec AM. Correlation of measures of pain, function, and overall response: results pooled from two identical studies of etoricoxib in chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Mar 1;33(5):533-8. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181657d24.
19. Da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
20. Moore AR, Smugar SS, Wang H, et al. Numbers-needed-to-treat analyses — do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. *Pain*. 2010 Dec;151(3):592-7. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.013.
21. Zolio L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Aug;29(8):1096-116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021. Epub 2021 May 8.
22. Schuttert I, Timmerman H, Petersen KK, et al. The Definition, Assessment, and Prevalence of (Human Assumed) Central Sensitization in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021 Dec 17;10(24):5931. doi: 10.3390/jcm10245931.
23. Каратеев АЕ. Эторикоксиб может использоваться при хронической неспецифической боли в спине: новое показание для хорошо известного препарата. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):125-30. [Karateev AE. Etoricoxib can be used for chronic nonspecific back pain: a new indication of the well-known drug. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):125-30. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2020-2-125-130
24. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jan 10;13(1):e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798. eCollection 2018.
25. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2006 Oct 4;296(13):1619-32. doi: 10.1001/jama.296.13.jrv60015. Epub 2006 Sep 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.01.2022/27.02.2022/1.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Sun Pharmaceutical Industries Ltd. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Полищук Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Потапова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Сарапулова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-3616-2365>

Мухин А.А. <https://orcid.org/0000-0002-1765-0662>

Люсина О.С. <https://orcid.org/0000-0002-4211-5178>

Левашева Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-3129-7770>

Крюкова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7468-3540>

Клейн Д.К. <https://orcid.org/0000-0001-7511-0157>

Кичай Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-3972-3746>

Кабалык М.А. <https://orcid.org/0000-0003-0054-0202>

Доброхотова Н.Э. <https://orcid.org/0000-0002-9499-2308>

Грабовецкая Ю.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>

Благодарева Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-9455-4239>

Зонина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Цвингер С.М. <https://orcid.org/0000-0003-2082-9839>

Попов П.П. <https://orcid.org/0000-0003-4755-3377>

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и остеоартрит коленных суставов: особенности клинических проявлений и состояния углеводного обмена

Попов А.А.¹, Изможерова Н.В.¹, Гетманова Н.А.²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;

²ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», Салехард

¹Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²Россия, 629001, Салехард, ул. Мира, 39

Цель исследования — оценить влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на клиническую картину первичного остеоартрита (ОА) у женщин в постменопаузе.

Пациенты и методы. В исследование «случай-контроль» включено 38 женщин в постменопаузе с первичным ОА коленных суставов II рентгенологической стадии. Основную группу составили 19 больных, соответствовавших критериям ДСТ, группу контроля — 19 пациенток без ДСТ.

Результаты и обсуждение. Больные контрольной группы имели значимо более высокие показатели индекса массы тела, окружности бедер и более выраженные клинические проявления менопаузального синдрома. У пациенток контрольной группы выявлены все клинические компоненты и лабораторные критерии метаболического синдрома и большие ограничения функции суставов, чем у больных основной группы.

У пациенток с ДСТ ОА имеет отличные от метаболического фенотипа патогенетические механизмы развития и прогрессирования.

Заключение. Диспластический фенотип ОА развивается при отсутствии метаболического синдрома и протекает с меньшими функциональными нарушениями, чем метаболический фенотип. Метаболический фенотип ОА ассоциирован с инсулинорезистентностью, более выраженными функциональными и психоэмоциональными ограничениями.

Ключевые слова: остеоартрит; фенотип; соединительнотканная дисплазия; женщины; постменопауза; исследование «случай-контроль».

Контакты: Артем Анатольевич Попов; art_popov@mail.ru

Для ссылки: Попов АА, Изможерова НВ, Гетманова НА. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и остеоартрит коленных суставов: особенности клинических проявлений и состояния углеводного обмена. Современная ревматология. 2022;16(2): 43–47. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-43-47

Undifferentiated connective tissue dysplasia and knee osteoarthritis: clinical manifestations and the state of carbohydrate metabolism

Popov A.A.¹, Izmozherova N.V.¹, Getmanova N.A.²

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg; ²Salekhard District Clinical Hospital, Salekhard

¹3, Repin street, Yekaterinburg 620028, Russia; ²39, Mira street, Salekhard 629001, Russia

Objective: to evaluate the impact of undifferentiated connective tissue dysplasia (CTD) on the clinical manifestations of primary osteoarthritis (OA) in postmenopausal women.

Patients and methods. The case-control study included 38 postmenopausal women with primary knee OA, radiological stage II. The main group included 19 patients who met the criteria for CTD, the control group included 19 patients without CTD.

Results and discussion. Patients in the control group had significantly higher values of body mass index, hip circumference and more pronounced clinical manifestations of menopausal syndrome. Patients in the control group had all clinical components and laboratory criteria of the metabolic syndrome, they also had greater limitations of joint function compared to patients of the main group.

In patients with CTD pathogenetic mechanisms of development and progression of OA differ from the metabolic phenotype of OA.

Conclusion. The dysplastic phenotype of OA develops in the absence of metabolic syndrome and with less functional impairment than the metabolic phenotype. The metabolic phenotype of OA is associated with insulin resistance, more pronounced functional and psycho-emotional disturbances.

Key words: osteoarthritis; phenotype; connective tissue dysplasia; women; postmenopause; case-control study.

Contact: Artem Anatolyevich Popov; art_popov@mail.ru

For reference: Popov AA, Izmozherova NV, Getmanova NA. Undifferentiated connective tissue dysplasia and knee osteoarthritis: clinical manifestations and the state of carbohydrate metabolism. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(2):43–47. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-43-47

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата. ОА представляет собой значительное социальное бремя, приводя к существенному снижению продолжительности и качества жизни, экономическим и нематериальным потерям [1]. Перспективы профилактики, эффективного лечения и реабилитации у больных ОА в значительной мере связывают с персонализацией терапии с учетом гетерогенности этиологии, патогенеза и клинических вариантов течения заболевания [2, 3].

В последние годы было выделено несколько вариантов фенотипов и эндотипов ОА, учитывающих имеющиеся у пациентов коморбидные заболевания, однако ни один из них пока в достаточной степени не валидирован для клинического использования [2–7].

Значимым фактором риска и предиктором развития ОА может являться дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [4]. Единой точки зрения на причины частого сочетания ОА и ДСТ нет. Ранее были выявлены мутации гена проколлагена 2-го типа *COL2A1* (12q13), которые сопровождаются быстрым прогрессированием ОА с поражением коленных (КС), тазобедренных, плечевых, лучезапястных суставов, типичной рентгенологической картиной и развитием узелков Гебердена и Бушара [7]. Дальнейшие генетические исследования предрасположенности к ОА и ДСТ позволили определить широкий диапазон частот и величины эффекта (ВЭ) однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) структурных белков, факторов хондрогенеза, тканевых металлопротеиназ, межклеточных взаимодействий, активации и торможения функций клеток, формирующих различные компоненты суставных и околосуставных тканей [8, 9]. Большинство ОНП имели малую частоту аллелей и ВЭ от умеренной до малой (около 1,1–1,3). Небольшое количество ассоциированных с ОА локусов, установленных на сегодняшний день, обуславливает долю наследуемости заболевания, оцениваемую в 10,7% [8, 9]. В то же время показана дифференцированная экспрессия мРНК всего генома в суставном хряще после многократного воздействия механического стресса на модели эксплантата хондроцитов человека *ex vivo* [10]. Идентифицированы гены из группы инсулиноподобного фактора роста I и II типа (*IGFBP6*, *IGFBP5* и *IGFBP4*) и катаболического гена *MMP13* [8]. Процессы клеточного старения, опосредованные *GADD45A*, *MYC*, *SERPINE1* и *FOXO1*, и фокальной адгезии, связанные с *ITGA10*, *TLN2* и *CAV1*, значимо меняются в суставном хряще при повторяющейся повреждающей нагрузке, а идентифицированные гены и преобладающие у определенного индивида пути регуляции усугубляют клиническое прогрессирование ОА путем локальной активации или ингибирования ключевых генов, что может объяснять нарастание частоты выявления ОА у лиц с более высоким индексом массы тела (ИМТ) и/или наличием большего числа клинических критериев метаболического синдрома (МС) [5, 11, 12]. У пациентов с ДСТ независимым фактором риска более быстрого рентгенологического прогрессирования, прежде всего сужения медиального отдела суставной щели, является нарушение правильного распределения осевой нагрузки на опорные суставы [5, 9, 10].

Цель исследования — оценка влияния ДСТ на клиническую картину первичного ОА.

Пациенты и методы. В исследование «случай-контроль» включено 38 женщин в постменопаузе с первичным ОА КС. Основную группу составили 19 больных, имевших критерии

ДСТ и ОА, группу контроля — также 19 больных ОА, но без ДСТ. ОА диагностировали на основании критериев ACR (American College of Rheumatology), в исследование включали только женщин, имевших рентгенологические признаки II стадии ОА по классификации Kellgren–Lawrence [13]. Подбор пациентов для основной и контрольной групп осуществляли методом минимизации различий из одномоментной выборки, состоявшей из 203 женщин с медианой возраста 58 [55; 62] лет и длительностью менопаузы 8 [5; 12] лет. Подробная характеристика данной группы опубликована ранее [14]. Менопаузу диагностировали как минимум через 12 мес после последнего спонтанного менструального кровотечения [15].

Критериями исключения считали ранее перенесенные травмы нижних конечностей, грубые анатомические особенности, нарушающие осевую нагрузку на суставы, признаки воспалительных заболеваний суставов, а также индуцированную хирургическими или медикаментозными вмешательствами менопаузу.

Верификация синдрома ДСТ проводилась поэтапно с использованием фенотипической скрининг-шкалы Л.В. Соловьевой в модификации Т.Ф. Перетолчиной, включающей 6 признаков-фенов (сколиоз, миопия, плоскостопие, зубочелюстные аномалии, узкая грудная клетка, гипермобильность суставов), которые оценивались с помощью индекса выявляемости. При суммарном счете $>1,92$ диагностировали ДСТ [16]. После скрининга проводилось клинко-фенотипическое исследование с использованием международной фенотипической шкалы M.J. Glesby, содержащей шестнадцать признаков-фенов, наличие любых 3 из них подтверждало диагноз ДСТ [17]. Антропометрическое и фенотипическое обследование выявляло внешние и висцеральные признаки ДСТ согласно действующим российским клиническим рекомендациям [18]. УЗИ сердца, органов брюшной полости и почек, а также фиброгастродуоденоскопия проводились в одном центре по стандартным протоколам [18].

Тяжесть менопаузальных симптомов оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [15]. Определяли интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также альгофункциональный индекс Лекена [13]. Диагностика артериальной гипертензии (АГ) и нарушений липидного обмена осуществлялась в соответствии с действующими в период проведения исследования версиями национальных рекомендаций [19]. Также учитывали подтвержденные медицинской документацией перенесенные эпизоды инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Диагностика сахарного диабета (СД) 2-го типа, нарушения толерантности к глюкозе и высокой гликемии натощак проводилась по «Алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом» [20]. Для оценки резистентности к инсулину использовали индексы инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и Caro [21]. МС считали полным при наличии абдоминального ожирения и ≥ 2 клинических критериев и неполным при наличии абдоминального ожирения и 1 дополнительного критерия.

Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета Statistica 13.0. Поскольку характер распределения данных не соответствовал нормальному, для сравнения несвязанных совокупностей использовали критерий Манна–Уитни. В каждой выборке рассчитывали медиану и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ОА КС основной и контрольной групп, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 1. Clinical characteristics of patients with knee OA in the main and control groups, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Основная группа (n=19)	Контрольная группа (n=19)	p
Возраст, годы	59,0 [51,3; 60,0]	59,0 [54,5; 61,0]	0,798
ИМТ, кг/м ²	28,1 [25,5; 32,4]	31,6 [29,25; 35,5]	0,006
Длительность менопаузы, годы	10,0 [3,5; 13,1]	9,0 [5,33; 11,75]	0,684
ОТ, см	92,0 [79,0; 94,0]	95,0 [89,0; 105,0]	0,146
ОБ, см	106,0 [101,0; 113,0]	110,0 [106,5; 118,0]	0,025
ОТ/ОБ	0,843 [0,813; 0,858]	0,856 [0,785; 0,927]	0,777
Нейровегетативные симптомы, баллы	14,0 [11,0; 17,0]	15,0 [12,0; 21,0]	0,275
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	5,5 [4,0; 8,0]	7,0 [6,0; 9,0]	0,053
Психоэмоциональные симптомы, баллы	9,0 [4,0; 9,0]	12,0 [9,0; 13,5]	0,035
ММИ, баллы	27,5 [22,0; 34,0]	35,0 [30,5; 42,0]	0,037
Боль в суставах по ВАШ, см	3,0 [1,3; 5,8]	5,0 [3,0; 7,8]	0,231
Индекс Лекена, баллы	2,0 [0,0; 4,8]	6,0 [3,5; 12,0]	0,001

Примечание. ОТ — окружность талии.

Значимость различия частот оценивалась с помощью точного критерия Фишера.

Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом МБУ «Центральная городская клиническая больница №6» Екатеринбурга.

Результаты. Женщины с ОА КС основной и контрольной групп по возрасту, длительности менопаузы, выраженности боли в суставах значимо не различались. Пациентки контрольной группы имели более высокий ИМТ и большую окружность бедер — ОБ (табл. 1). Хотя у всех участниц исследования прошло более 5 лет после наступления менопаузы, у большинства из них сохранялись легкие и умеренные нейровегетативные (приливы жара, ночная потливость, сердцебиение, нестабильность артериального давления) и обменно-эндокринные (прежде всего, сухость кожи и слизистых

оболочек, боль в мышцах, костях, суставах) симптомы, частота и выраженность которых между группами значимо не различались. Наблюдались статистически значимые различия в выраженности психоэмоциональных расстройств (лабильности настроения, нарушений сна, проявлений тревоги и депрессии). Хотя между группами не было статистически значимых различий в интенсивности боли в суставах, функциональные ограничения у женщин основной группы были существенно менее выраженными (см. табл. 1).

У женщин контрольной группы значимо чаще встречались АГ и нарушения углеводного обмена, включая СД 2-го типа. Различий в частоте ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, ИМ, ОНМК не было (табл. 2).

Ни у кого из больных основной группы не было набора клинических критериев, достаточного для подтверждения диагноза полного МС. При этом 17 пациенток имели по 2 и 2 па-

циентки — по 1 критерию МС (АГ без абдоминального ожирения). В то же время у всех женщин контрольной группы определены как минимум 3 клинических критерия МС [13]. Кроме того, при отсутствии между группами значимых различий по уровню глюкозы натощак содержание инсулина плазмы и значения индекса НОМА-IR в контрольной группе соответствовали критериям инсулинорезистентности (табл. 3).

Таким образом, у больных основной группы не выявлено достоверных признаков инсулинорезистентности, а все пациентки группы контроля имели «метаболический» фенотип ОА [2, 3, 14, 15].

Обсуждение. Для исключения возможного влияния особенностей гормонального фона, в том числе менопаузальной гормональной терапии, все

Таблица 2. Частота кардиоваскулярных заболеваний и нарушений углеводного обмена у больных ОА КС основной и контрольной групп, n
Table 2. Frequency of cardiovascular diseases and disorders of carbohydrate metabolism in patients with knee OA of the main and control groups, n

Заболевание	Основная группа (n=19)	Контрольная группа (n=19)	p
АГ	12	18	0,042
СД 2-го типа	0	5	0,046
Все нарушения углеводного обмена*	2	8	0,062
ИМ	1	1	1,000
ОНМК	0	2	0,486
Полный МС	0	19	—
Неполный МС	19	0	—

*Высокая гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе и СД 2-го типа.

*High fasting glycemia, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

участницы настоящего исследования были отобраны из однородной популяционной выборки постменопаузальных женщин, не получавших гормональных препаратов, включая эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды и тироксин. С целью нивелирования влияния фактора травматизации в исследование не включали пациенток, ранее перенесших травмы нижних конечностей. Приведенные ограничения обусловили небольшую численность сравниваемых групп.

В нашем исследовании у пациенток с ДСТ ОА КС проявлялся менее выраженными альгофункциональными нарушениями. Вероятно, ОА, ассоциированный с ДСТ, имеет определенные патогенетические и фенотипические отличия от ОА, развивающегося на фоне ожирения и избыточной массы тела [22]. Большая выраженность симптомов диссомнии, тревоги и депрессии в группе больных ОА с МС может определять и более высокую оценку боли и функциональных ограничений по сравнению с группой ОА с ДСТ за счет центральных механизмов боли, однако анализ центральных механизмов возникновения и восприятия боли не входил в задачи данной работы [3].

ОА КС у пациенток без ДСТ сопровождается характерными для постменопаузы метаболическими нарушениями, ассоциированными с развитием инсулинорезистентности и увеличением массы тела [1, 2, 22]. Эта группа по параметрам в целом соответствует больным ОА, включенным во Фрамингемское исследование [23]. Кроме того, в проспективном 10-летнем когортном исследовании более выраженные изменения КС по данным магнитно-резонансной томографии выявлены у женщин с высоким исходным уровнем лептина в крови [24]. В другой группе пожилых больных более половины случаев ассоциации повышения ИМТ и ОА КС можно было объяснить высоким уровнем лептина, что еще раз демонстрирует наличие патогенетических взаимосвязей ожирения с ОА [25, 26].

Инсулинорезистентность и хроническая гипергликемия рассматриваются как основные факторы риска развития и прогрессирования ОА [1, 22]. Однако характерные для хронической гипергликемии изменения в различных тканях КС, обусловленные гликозилированием белков, отложением кристаллов кальция, снижением эластичности тканей и др., выявлялись при морфологическом исследовании независимо от клинических проявлений ОА [22, 23]. Между тем, в проспективных исследованиях с использованием методов функциональной визуализации высокого разрешения не удалось убедительно доказать наличие прямой связи клинического улучшения на фоне медикаментозной терапии ОА с динамикой

Таблица 3. Оценка инсулинорезистентности у больных ОА КС основной и контрольной групп, Me [25-й; 75-й процентиля]
Table 3. Assessment of insulin resistance in patients with knee OA of the main and control groups, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	Основная группа (n=19)	Контрольная группа (n=19)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,0–5,5]	5,8 [5,2–6,0]	0,071
Инсулин, мкЕд/мл	6,8 [5,1–8,1]	11,7 [8,8–17,2]	0,019
Индекс НОМА-IR	1,69 [1,34–2,01]	6,17 [3,82–7,45]	0,041
Индекс Саго	0,82 [0,70–1,32]	0,92 [0,59–1,17]	0,020

признаков активности синовита [27]. В то же время наличие ДСТ может обуславливать развитие симптомов ОА КС при значительно меньшей выраженности метаболических нарушений, чем в контрольной группе. Достаточно рациональным объяснением этого феномена можно считать ранее упоминавшуюся гипотезу локальной активации или ингибирования ключевых регуляторных генов в условиях неравномерного распределения нагрузки на различные участки суставного хряща [8, 10, 11]. В свою очередь, инсулинорезистентность как наиболее очевидный на сегодня фактор прогрессирования ОА может способствовать изменению порога активации или торможения генов за счет смещения баланса цитокинов и системного воспаления низкого уровня [1, 27].

Малый объем выборки не позволил выявить значимых различий между группами по частоте клинически выраженных нарушений углеводного обмена, однако симптомы ОА КС у лиц с ДСТ возникали при значительно меньшей выраженности инсулинорезистентности.

Для эффективного выявления фенотипов ОА требуется анализ больших баз данных проспективных исследований. Сочетание базовой информации о пациентах, фенотипах коморбидных заболеваний, результатах инструментальных методов визуализации, исследований тщательно отобранных биохимических маркеров и геномных мутаций, о персональных данных микробиома, метаболома и других индивидуальных особенностей может способствовать более четкой стратификации пациентов и более обоснованному подбору участников проспективных клинических исследований для оценки вмешательств, направленных на различные патогенетические и клинические цели [27].

Закключение

1. В исследовании «случай-контроль» ОА КС у женщин в постменопаузе с ДСТ не был ассоциирован с инсулинорезистентностью.

2. Ассоциированный с ДСТ ОА КС проявлялся менее выраженными болевым синдромом и функциональными ограничениями по сравнению ОА КС у женщин с МС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hernandez-Diaz C, van Schoor N, Khalil AAF. Osteoarthritis. In: El Miedany Y, editor. Comorbidity in Rheumatic Diseases. Springer: 2017. P. 197-206.
2. Deveza LA, Nelson AE, Loeser RF. Phenotypes of osteoarthritis: current state and future implications. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2019;37 Suppl 120(5):64-72. Epub 2019 Oct 15.
3. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Телышев КА. Современные подходы к фенотипированию

остеоартрита. Современная ревматология. 2019;13(2):4-8.
[Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):4-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8
4. Соколов ВА. Структурные особенности соединительно-тканых дисплазий при хронических соматических заболеваниях и заболе-

ваниях суставов у взрослых. Медицинский альманах. 2013;(6):202-4.
[Sokolov VA. Structural features of connective tissue dysplasia in chronic somatic diseases and joint diseases in adults. *Meditinskii al'manakh*. 2013;(6):202-4. (In Russ.)].
5. Dell'Isola A, Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One*. 2018 Jan 12;13(1):e0191045.

- doi: 10.1371/journal.pone.0191045. eCollection 2018.
6. Golightly YM, Nelson AE, Kraus VB. General joint hypermobility and hip osteoarthritis: the Johnston county osteoarthritis project. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2012; 20 (1):182. doi: 10.1016/j.joca.2012.02.280.
 7. Alakokko L, Baldwin CT, Moskowitz RW, et al. Single base mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) as a cause of primary osteoarthritis associated with a mild chondrodysplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Sep;87(17): 6565-8. doi: 10.1073/pnas.87.17.6565.
 8. Steinberg J, Zeggini E. Functional genomics in osteoarthritis: Past, present, and future. *J Orthop Res*. 2016 Jul;34(7):1105-10. doi: 10.1002/jor.23296. Epub 2016 May 30.
 9. Zengini E, Finan C, Wilkinson JM. The Genetic Epidemiological Landscape of Hip and Knee Osteoarthritis: Where Are We Now and Where Are We Going? *J Rheumatol*. 2016 Feb; 43(2):260-6. doi: 10.3899/jrheum.150710. Epub 2015 Dec 1.
 10. Houtman E, Tuerlings M, Riechelman J, et al. Elucidating mechano-pathology of osteoarthritis: transcriptome-wide differences in mechanically stressed aged human cartilage explants. *Arthritis Res Ther*. 2021 Aug 16;23(1):215. doi: 10.1186/s13075-021-02595-8.
 11. June RK, Liu-Bryan R, Long F, Griffin TM. Emerging role of metabolic signaling in synovial joint remodeling and osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2016 Dec;34(12):2048-58. doi: 10.1002/jor.23420. Epub 2016 Sep 26.
 12. Nie D, Yan G, Zhou W, et al. Metabolic syndrome and the incidence of knee osteoarthritis: A meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2020 Dec 23;15(12):e0243576. doi: 10.1371/journal.pone.0243576. eCollection 2020.
 13. Лесняк ОМ. Руководство по ведению больных с остеоартрозом крупных суставов нижних конечностей врачом общей практики (участковым терапевтом): руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 144 с. [Lesnyak OM. *Rukovodstvo po vedeniyu bol'nykh s osteoartrozom krupnykh sustavov nizhnikh konechnostei vrachom obshchei praktiki (uchastkovym terapevtom): rukovodstvo dlya vrachei* [Guidelines for the management of patients with osteoarthritis of large joints of the lower extremities by a general practitioner (district therapist): a guide for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 144 p.].
 14. Изможерова НВ, Гетманова НА, Попов АА, Перетолчина ТФ. Дисплазия соединительной ткани у женщин с первичным остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. Казанский медицинский журнал. 2018;(2):194-200. [Izmozherova NV, Getmanova NA, Popov AA, Peretolchina TF. Connective tissue dysplasia in women with primary osteoarthritis of the knee and hip joints. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2018;(2):194-200. (In Russ.)].
 15. Мадянов ИВ, Мадянова ТС. Менопаузальная гормональная терапия. В помощь терапевту и врачу общей практики. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2020. 160 с. [Madyanov IV, Madyanova TS. *Menopauzal'naya gormonal'naya terapiya. V pomoshch' terapevtu i vrachu obshchei praktiki* [Menopausal hormone therapy. To help the therapist and general practitioner]. Moscow: GEOTAR-Media 2020. 160 p.].
 16. Кокотова ЕП, Перетолчина ТФ. Анализ выявляемости клинико-фенотипических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани со стороны органов пищеварения. Вестник уральской государственной медицинской академии. 2013;(26):30-6. [Kokotova EP, Peretolchina TF. Analysis of the detectability of clinical and phenotypic manifestations of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia on the part of the digestive organs. *Vestnik uralskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2013;(26):30-6. (In Russ.)].
 17. Glesby MJ, Pyritz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *JAMA*. 1989 Jul 28;262(4):523-8.
 18. Мартынов АИ, Нечаева ГИ, Акатова ЕВ и др. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(1):2-76. [Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, et al. National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016;11(1):2-76. (In Russ.)].
 19. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Системные гипертензии. 2019;(1):6-31. [Chazova IE, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical recommendations. *Sistemnye gipertenzii*. 2019;(1):6-31. (In Russ.)].
 20. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майорова АЮ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2019;22(S1):1-216. [Dedov II, Shestakova MV, Maiorova AYU. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Sakharnyi diabet*. 2019; 22(S1):1-216. (In Russ.)].
 21. Успенский ЮП, Петренко ЮВ, Гулунов ЗХ и др. Метаболический синдром. Учебное пособие. Санкт-Петербург; 2017. 60 с. [Uspenskii YuP, Petrenko YuV, Gulunov ZKh, et al. *Metabolicheskii sindrom. Uchebnoe posobie* [Metabolic syndrome. Study guide]. Saint-Petersburg; 2017. 60 p.].
 22. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep;99(9):3177-83. doi: 10.1210/jc.2014-1043. Epub 2014 Apr 29.
 23. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum*. 1997 Apr;40(4):728-33. doi: 10.1002/art.1780400420.
 24. Mobasher A, Rayman MP, Gualillo O, et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 May;13(5): 302-311. doi: 10.1038/nrrheum.2017.50. Epub 2017 Apr 6.
 25. Karvonen-Gutierrez CA, Harlow SD, Jacobson J, et al. The relationship between longitudinal serum leptin measures and measures of magnetic resonance imaging-assessed knee joint damage in a population of mid-life women. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):883-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202685. Epub 2013 Apr 10.
 26. Fowler-Brown A, Kim DH, Shi L, et al. The mediating effect of leptin on the relationship between body weight and knee osteoarthritis in older adults. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jan;67(1): 169-75. doi: 10.1002/art.38913.
 27. Van Spil WE, Kubassova O, Boesen M, et al. Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochem Pharmacol*. 2019 Jul;165:41-8. doi: 10.1016/j.bcp.2019.02.037. Epub 2019 Mar 1.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.10.2021/4.01.2022/7.01.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Попов А.А. <https://orcid.org/000-0001-6216-2468>

Изможерова Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Гетманова Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-0890-1615>

Терапевтический потенциал лекарственного препарата на основе неомыляемых соединений авокадо и сои¹ при лечении остеоартрита: данные российских и международных исследований (описательный обзор)

Каратеев А.Е.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Медленнодействующие симптоматические средства (SYSADOA) занимают одну из ведущих позиций в комплексном лечении остеоартрита (ОА). Эти препараты оказывают симптоматическое и структурно-модифицирующее действие, при этом обладают хорошей переносимостью и крайне редко вызывают серьезные нежелательные реакции (НР). В настоящем обзоре рассматривается доказательная база применения одного из наиболее популярных SYSADOA — препарата неомыляемых соединений авокадо и сои (НСАС, Пиаскледин 300).

Цель обзора — максимально полный анализ клинических исследований НСАС при ОА.

Материал и методы. В англоязычной (PubMed) и русскоязычной (eLIBRARY.ru) электронных библиотеках был проведен поиск публикаций, в которых представлены клинические исследования эффективности и безопасности НСАС при ОА. Среди англоязычных работ отобрано 3 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) симптоматического действия НСАС (n=587), 2 РКИ структурно-модифицирующего действия НСАС (n=562), 1 РКИ, в котором сравнивался эффект НСАС и хондроитина сульфата (n=364), и 1 наблюдательное исследование НСАС в реальной практике (n=4185). Среди русскоязычных публикаций были найдены 1 наблюдательное исследование НСАС в реальной практике (n=6448) и 5 работ, содержащих данные открытых клинических исследований НСАС (n=356).

Результаты и обсуждение. Согласно результатам представленных исследований, НСАС обладают доказанной эффективностью в отношении снижения интенсивности боли и нарушения функции при ОА коленного сустава; имеются сведения, подтверждающие структурно-модифицирующее действие НСАС при ОА тазобедренного сустава (ТБС). Данное лекарственное средство характеризуется хорошей переносимостью: в РКИ частота НР на фоне применения НСАС и плацебо была сопоставима. В наблюдательных исследованиях (n=10 634) не зафиксировано серьезных НР, связанных с приемом НСАС.

Заключение. Имеется серьезная доказательная база целесообразности активного применения НСАС при ОА КС. Учитывая сходство патогенеза ОА различных локализаций, данные отдельных успешных исследований и благоприятный профиль безопасности, применение НСАС может рассматриваться также как компонент комплексного лечения ОА ТБС, суставов кистей и позвоночника.

Ключевые слова: остеоартрит; неомыляемые соединения авокадо и сои; Пиаскледин 300; эффективность; структурно-модифицирующее действие; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Ли́ла АМ. Терапевтический потенциал лекарственного препарата на основе неомыляемых соединений авокадо и сои при лечении остеоартрита: данные российских и международных исследований (описательный обзор). Современная ревматология. 2022;16(2):48–55. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-48-55

Therapeutic potential of a drug based on avocado and soy unsaponifiable compounds¹ in the treatment of osteoarthritis: data from Russian and international studies (descriptive review)

Karateev A.E.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia

¹Все данные клинических исследований, представленных в настоящем обзоре, получены при использовании оригинального препарата Пиаскледин 300 (Laboratoires Expanscience, Франция).

¹All data from clinical studies presented in this review were obtained using the original drug Piascledine 300 (Laboratoires Expanscience, France).

Slow-acting symptomatic drugs (SYSADOA) occupy one of the leading positions in the complex treatment of osteoarthritis (OA). These drugs have a symptomatic and structure-modifying effect, while they are well tolerated and rarely cause serious adverse reactions (AEs). This review examines the evidence base for the use of one of the most popular SYSADOAs, avocado-soybean unsaponifiable compounds (ASACs, Piascledine 300).

Objective: to provide the most complete analysis of clinical trials of ASACs in OA.

Patients and methods. We performed a search in English-language (PubMed) and Russian-language (eLIBRARY.ru) electronic libraries for publications on clinical studies of the efficacy and safety of ASACs in OA. Among the English-language publications were selected: 3 randomized controlled trials (RCTs) of ASACs and their symptomatic effect ($n=587$), 2 RCTs of the structure-modifying effect of ASACs ($n=562$), 1 RCT comparing the effect of ASACs and chondroitin sulfate ($n=364$), and 1 observational study of ASACs in real practice ($n=4185$). Among the Russian-language publications, 1 observational study of ASACs in real practice ($n=6448$) and 5 papers containing data from open clinical trials of ASACs ($n=356$) were found.

Results and discussion. According to the results of the presented studies, ASACs have proven efficacy in reducing the intensity of pain and dysfunction in knee OA. There are data confirming the structure-modifying effect of ASACs in OA of the hip joint (HJ). This drug is well tolerated: in RCTs, the incidence of AEs during ASACs and placebo usage was comparable. In observational studies ($n=10\ 634$), there were no serious AEs associated with the use of ASACs.

Conclusion. There is a robust evidence base for the expediency of the active use of ASACs in knee OA. Given the similarity of the pathogenesis of OA of different localizations, the data of individual successful studies and a favorable safety profile, the use of ASACs can also be considered as a component of the complex treatment of OA of the hip joint, hand joints and spine.

Key words: osteoarthritis; unsaponifiable compounds of avocado and soy; Piascledine 300; efficiency; structural-modifying action; security.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Lila AM. Therapeutic potential of a drug based on avocado and soy unsaponifiable compounds in the treatment of osteoarthritis: data from Russian and international studies (descriptive review). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):48–55. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-48-55

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное ревматическое заболевание, которое характеризуется прогрессирующим поражением всех структур сустава, хронической болью и нарастающей потерей функции скелетно-мышечной системы. ОА приводит к стойкой утрате трудоспособности, значительно ухудшению качества жизни, повышению риска развития коморбидных заболеваний. По данным Минздрава России, в нашей стране насчитывается более 4,3 млн пациентов с ОА, в то же время в эпидемиологическом исследовании, проведенном в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», этот показатель составил более 14,3 млн. Широкая распространенность ОА, являющегося одной из ведущих причин инвалидизации в современной популяции, высокие затраты на лечение (в том числе хирургическое — тотальное эндопротезирование крупных суставов) и социальную поддержку пациентов определяют важное медицинское и общественное значение рациональной терапии этого заболевания [1–4].

Современная концепция ведения пациентов с ОА основывается на комбинированном применении немедикаментозных и медикаментозных методов, направленных на контроль основных симптомов заболевания (прежде всего, боли), замедление прогрессирования структурных изменений суставов и эффективную реабилитацию пациентов. Одну из центральных позиций в лечении ОА, по мнению ведущих российских и зарубежных экспертов, занимают медленнодействующие симптоматические средства (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA) [1, 2].

SYSADOA оказывают комплексное анальгетическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие, сочетающееся с благоприятным профилем переносимости и низкой частотой системных нежелательных реакций (НР), что дает возможность использовать их даже у пациентов с серьезной коморбидной патологией. Эти преимущества позволяют рекомендовать SYSADOA как средство «первой линии» при ОА [1, 2].

Одним из наиболее известных SYSADOA является препарат на основе неомыляемых соединений авокадо и сои (НСАС) — Пиаскледин 300 (Piascledine® 300) [5]. Это комплексный продукт растительного происхождения: входящее в его состав масло авокадо содержит полиолы (15%), стерины (4–20%), насыщенные углеводороды с длинной цепью (5%), сквален (2%) и токоферолы; основными компонентами масла сои являются стерины (40–50%), токоферолы (10%), терпеновые спирты (1–10%), метилстеролы (<5%), сквален (4%), насыщенные углеводороды (1%) и алифатические спирты (<1%) [6, 7].

Согласно исследованиям *in vitro* (на культурах хондроцитов), НСАС снижают синтез ряда субстанций, участвующих в развитии хронического воспаления и клеточного повреждения, таких как окись азота (NO), интерлейкины (ИЛ) 1 β , 6 и 8, матриксные металлопротеиназы (ММП). НСАС способствуют пролиферации и дифференцировке хондроцитов (в том числе образованию и повышению активности факторов роста, в частности, трансформирующего фактора роста β), активируют синтез агрекана — протеогликана, составляющего основу межклеточного матрикса хряща, стимулируют образование естественного гиалуроната и коллагена II типа [5–7].

Эффективность и безопасность НСАС при лечении ОА прошла серьезную проверку в серии плацебо-контролируемых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и масштабных наблюдательных работ, основанных на анализе применения этих препаратов в реальной клинической практике. Также был проведен ряд метаанализов, в которых оценивалось влияние НСАС на боль, функциональный статус и прогрессирование структурных изменений при ОА коленного (КС) и тазобедренного (ТБС) суставов.

Метаанализы и обзоры, посвященные НСАС, опираются прежде всего на данные РКИ, в то время как на основании результатов наблюдательных исследований (в том числе описанных в русскоязычных публикациях) не всегда возможно

объективно оценить многие аспекты клинического использования данного лекарственного средства.

Цель настоящего обзора — максимально полный анализ клинических исследований НСАС при ОА.

Материал и методы. Проведен поиск публикаций, размещенных в электронных библиотеках PubMed (англоязычные источники) и eLIBRARY.ru (русскоязычные источники) по следующим ключевым словам: «неомыляемые соединения авокадо и сои» («avocado/soybean unsaponifiables»), «Пиаскледин» («piascledine»), «остеоартрит» («osteoarthritis»), «остеоартроз» («osteoarthrosis»), «лечение» («treatment»). Рассматривались публикации, в которых ключевые слова упоминались в заголовке или резюме статьи. Затем были отобраны оригинальные исследования с участием пациентов, в которых оценивались эффективность и безопасность НСАС (Пиаскледин 300) при лечении ОА.

В анализ не включали клинические работы, если в них не были указаны цель исследования, критерии отбора больных, применялись нестандартные методы оценки эффективности лечения, а число пациентов в исследуемых группах не превышало 20.

Краткое описание отобранных исследований представлено в табл. 1–4. Исследования сгруппированы по следующим позициям: плацебо-контролируемые РКИ эффективности и безопасности НСАС при ОА КС и ОА ТБС; плацебо-контролируемые РКИ структурно-модифицирующего действия НСАС при ОА ТБС; масштабные наблюдательные исследования эффективности и безопасности НСАС в реальной клинической практике; сравнение эффективности и безопасности НСАС и других SYSADOA; русскоязычные публикации: открытые исследования эффективности и безопасности НСАС при ОА.

Последний метаанализ клинических исследований НСАС, выполненный М. Simental-Mendia и соавт. [8], был опубликован в 2019 г. С этого времени в мировой научной печати не появлялось результатов новых плацебо-контролируемых РКИ, в которых бы оценивались эффективность и безопасность НСАС (Пиаскледин 300). Рассматриваемые нами наблюдательные и открытые клинические исследования, в том числе опубликованные в русскоязычных источниках, имели гетерогенный дизайн, что сделало невозможным проведение их полноценного метаанализа. Поэтому в настоящей работе мы ограничились методическим обзором работ, содержащих данные о терапевтическом действии и безопасности НСАС (Пиаскледин 300) при ОА.

Результаты. В библиотеке PubMed было найдено 105 ссылок на статьи, опубликованные с 1972 по 2022 г., в которых присутствовали ключевые слова («avocado soybean unsaponifiables»). Клинические исследования были представлены в 14 из этих работ, метаанализы — в 8, обзоры — в 33, лабораторные исследования — в 38, другие аспекты лечения ОА и применения SYSADOA — в 12.

Среди англоязычных публикаций 7 являлись оригинальными клиническими исследованиями эффективности и безопасности НСАС, проведенными на большом клиническом материале с использованием именно лекарственного препарата Пиаскледин 300 (6 РКИ и 1 масштабное наблюдательное исследование). Эти публикации мы рассматриваем в настоящем обзоре.

Среди других 7 англоязычных ссылок на клинические исследования НСАС 2 оказались переводами резюме рос-

сийских работ. Еще в 1 статье описано применение НСАС в ветеринарной практике. Одна недавно опубликованная работа посвящена оценке эффективности и безопасности НСАС, но не Пиаскледина 300, а другого препарата со сходным составом.

В этом РКИ участвовали 139 больных ОА КС, получавших НСАС 300 мг или плацебо в течение 3 мес. Существенного различия в эффективности активного лекарственного средства и плацебо не выявлено: выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) снизилась с $4,4 \pm 0,3$ до $3,56 \pm 0,2$ см и с $4,6 \pm 0,3$ до $3,76 \pm 0,3$ см соответственно ($p=0,66$), индекс WOMAC общий — с $67,56 \pm 15,3$ до $56,59 \pm 17,8$ и с $63,98 \pm 16,1$ до $55,85 \pm 18,9$ соответственно ($p=0,83$) [9].

В 2 клинических исследованиях оценивалось влияние НСАС на состояние антиоксидантной системы и метаболический статус пациентов с ОА. В этих работах рассматривались только лабораторные показатели и не приведены данные о влиянии НСАС на клинические проявления заболевания [10, 11]. Еще 1 работа была посвящена использованию НСАС при лечении ОА височно-нижнечелюстного сустава, однако в ней было недостаточно участников (по 7 в основной и контрольной группах), чтобы получить значимые различия по динамике клинических показателей [12].

В библиотеке eLIBRARY.ru нами найдено 174 ссылки на русскоязычные статьи, опубликованные с 2005 по 2022 г., в которых присутствовали отмеченные выше ключевые слова («неомыляемые соединения авокадо сои» или «Пиаскледин»). Среди этих работ было 20 статей, посвященных клиническим исследованиям, 36 — обзоров, 4 публикации по экономическим аспектам применения SYSADOA, в 114 имелось лишь косвенное упоминание НСАС. Среди статей, содержащих данные клинических исследований, было 6 оригинальных работ: 1 наблюдательное и 5 открытых клинических исследований. В 6 работах представлены исследования с числом участников менее 20 или с нечетко обозначенным дизайном, еще 8 публикаций носили вторичный характер (см. схему).

Плацебо-контролируемые РКИ эффективности и безопасности НСАС при ОА КС и ОА ТБС

Имеется 3 хорошо организованных с позиций доказательной медицины РКИ, в которых оценивалось терапевтическое действие НСАС при ОА КС и ОА ТБС [13–15] (см. табл. 1). В них участвовали 587 пациентов, исходно испытывавших умеренную или выраженную боль (≥ 40 мм по ВАШ) и нуждавшихся в регулярном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Во всех 3 работах через 3–6 мес наблюдения отмечалось значимое преимущество результатов лечения у пациентов, получавших НСАС, по сравнению с пациентами, использовавшими плацебо, по таким параметрам, как динамика боли в суставах, функционального индекса Лекена и потребности в НПВП. По данным метаанализа М. Simental-Mendia и соавт. [8], средневзвешенное различие (SVR) по динамике боли составило $-9,64$ мм (95% доверительный интервал, ДИ от $-17,4$ до $-1,8$; $p=0,02$). При ОА КС СВР равнялось для динамики боли $-17,4$ мм (95% ДИ от $-25,9$ до $-8,8$; $p<0,0001$); для динамики индекса Лекена $-2,3$ (95% ДИ от $-2,9$ до $-1,8$; $p<0,00001$). При этом в группах НСАС и плацебо не выявлено различий по частоте НР: относительный риск (ОР) — 1,02 (95% ДИ 0,83–1,25; $p=0,88$).

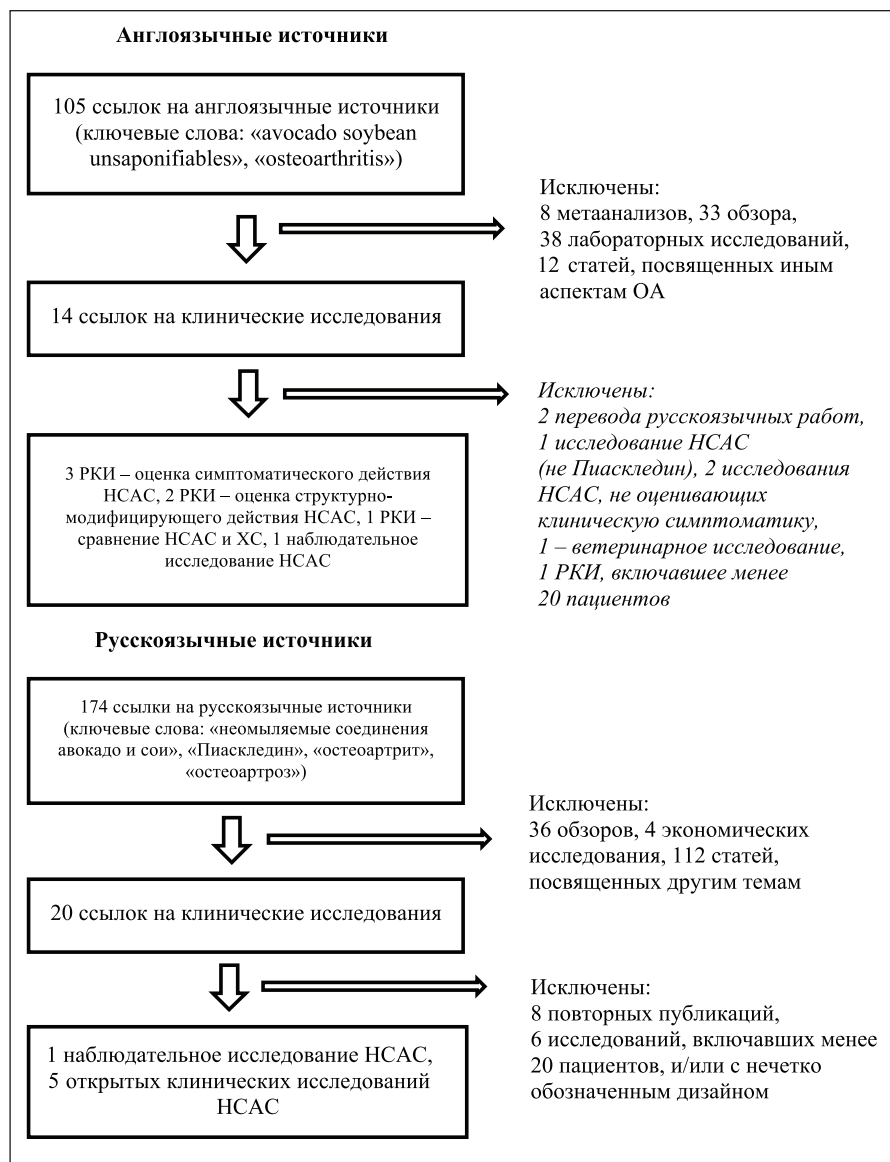


Схема отбора данных литературы
Literature selection scheme

Плацебо-контролируемые РКИ структурно-модифицирующего действия НСАС при ОА ТБС

Было проведено 2 длительных (24- и 36-месячных) РКИ, в которых оценивалось влияние НСАС на прогрессирование ОА ТБС [16, 17] (см. табл. 2). Критерием оценки являлась динамика размера суставной щели (СЩ), которая отражает темпы деструкции суставного хряща при ОА. Размер СЩ определялся при рентгенографии ТБС с анонимным анализом полученных изображений двумя независимыми экспертами. Суммарно в эти работы было включено 562 больных с достоверным диагнозом ОА ТБС, наличием суставной боли не менее 6–12 мес и признаками сужения СЩ при прямой рентгенографии таза. Статистически значимых различий в динамике сужения СЩ в группах НСАС и плацебо не выявлено: СВР составило 0,3 мм (95% ДИ от -0,1 до 0,69; $p=0,14$). Однако в исследовании М. Lequesne и соавт. [16] было отмечено статистически значимо меньшее сужение СЩ на фоне приема НСАС в группе пациентов,

исходно имевших более выраженные структурные изменения ТБС; в исследовании Е. Maheu и соавт. [17] – статистически значимо меньшее число пациентов с выраженным прогрессированием (сужением СЩ $>0,5$ мм) на фоне приема НСАС. Число НР у пациентов, получавших НСАС и плацебо, не различалось.

Масштабные наблюдательные исследования эффективности и безопасности НСАС в реальной клинической практике

Имеются 2 масштабных наблюдательных исследования, в которых оценивался терапевтический потенциал НСАС при ОА КС в реальной клинической практике [18, 19] (см. табл. 3). Суммарное число пациентов, включенных в эти работы, составило 10 634, длительность наблюдения – 3 и 6 мес. Согласно полученным результатам, на фоне приема НСАС отмечались существенное снижение выраженности боли по сравнению с исходным уровнем (в среднем на 77,7 и 66,4%) и улучшение функционального статуса и потребности в НПВП (более чем в 2 раза). Важно указать на хорошую переносимость НСАС: НР зафиксированы у единичных пациентов, при этом серьезных НР не было.

Сравнение эффективности и безопасности НСАС и других SYSADOA

Единственным крупным хорошо организованным (двойным слепым) многоцентровым исследованием, в котором проводилось сравнение эффективности НСАС и другого представителя SYSADOA, является работа К. Pavelka и соавт. [20]. В нее было включено 364

пациента с ОА КС, получавших НСАС 300 мг/сут или хондроитина сульфат (ХС) 400 мг 3 раза в сутки в течение 6 мес. В качестве дополнительного анальгетика пациенты могли использовать парацетамол «по требованию». Согласно полученным данным, динамика индекса WOMAC боль в исследуемых группах НСАС и ХС не различалась: исходно – $241,0 \pm 72,37$ и $245,5 \pm 70,02$, через 3 мес – $155,7 \pm 101,21$ и $149,9 \pm 100,64$, через 6 мес – $124,6 \pm 97,29$ и $114,4 \pm 99,82$. Соответственно, снижение WOMAC боль через 3 мес составило 35,4 и 39,0%, через 6 мес – 48,3 и 53,4% (различия между группами статистически незначимы). Отсутствовали и различия по динамике WOMAC скованность, WOMAC нарушение функции и WOMAC общий. Интенсивность боли при движении (по ВАШ) исходно равнялась $61,3 \pm 13,67$ и $60,5 \pm 12,66$ мм, через 3 мес – $38,2 \pm 23,35$ и $35,6 \pm 23,04$ мм (снижение на 37,6 и 41,2%), через 6 мес – $30,0 \pm 23,54$ и $27,6 \pm 22,31$ мм (снижение на 56,7 и 58,5%), различия между группами статистически

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Плацебо-контролируемые РКИ эффективности и безопасности НСАС при ОА КС и ОА ТБС
Table 1. Placebo-controlled RCTs of the efficacy and safety of ASACs in knee OA and hip OA

РКИ	Группа больных	Срок наблюдения	Основной результат	Комментарии
Blotman F., 1997 [13]	163 больных ОА КС или ТБС. НСАС 300 мг vs плацебо	3 мес	Необходимость в приеме НПВП через 90 дней: 43% vs 70% ($p<0,001$); динамика индекса Лекена от $-2,3\pm2,6$ до $-1,0\pm2,6$ ($p<0,01$). Частота НР — 11,3% vs 12,0% ($p>0,05$)	Четко показано преимущество НСАС по симптоматическому действию
Maheu E., 1998 [14]	164 больных ОА КС или ТБС. НСАС 300 мг vs плацебо	6 мес	Снижение интенсивности боли с $56,1\pm1,6$ до $35,3\pm2,3$ мм vs с $56,1\pm1,8$ до $45,7\pm2,6$ мм ($p=0,003$); индекса Лекена с $9,7\pm0,3$ до $6,8\pm0,4$ vs с $9,4\pm0,3$ до $8,9\pm0,4$ ($p<0,001$). Потребность в НПВП через 6 мес — 48% vs 63% ($p=0,054$). Частота НР — 27,4% vs 25,6% ($p>0,05$)	Убедительно продемонстрировано преимущество НСАС по симптоматическому действию
Appelboom T. и соавт., 2001 [15]	260 больных ОА КС. НСАС 300 мг vs НСАС 600 мг vs плацебо	6 мес	Снижение интенсивности боли до $24,2\pm21,2$ vs $28,3\pm20,8$ vs $42,4\pm21,4$ мм по ВАШ ($p<0,01$); индекса Лекена до $5,5\pm3,6$ vs $6,5\pm3,5$ vs $7,8\pm3,4$ ($p<0,01$); снижение потребности в НПВП на 50%: 71% vs 71% vs 36% ($p<0,01$). Частота НР — 32,6% vs 27,9% vs 26,1% ($p>0,05$)	Четко показано преимущество НСАС по симптоматическому действию. НСАС в дозе 600 мг/сут не превосходили НСАС в дозе 300 мг/сут

незначимы. Не получено различий и при использовании дополнительного анальгетика: если исходно пациенты принимали в среднем в день $1,24\pm1,1$ и $1,21\pm1,03$ таблетки, то через 3 мес — $1,09\pm1,083$ и $1,07\pm0,954$, а через 6 мес — уже $0,94\pm0,956$ и $0,94\pm0,943$. Не выявлено различия в частоте НР: суммарно в группе НСАС она составляла 20,8%, ХС — 24,2%. Лечение было прервано из-за развития НР у 4 и 5 больных соответственно. Таким образом, терапевтический потенциал и безопасность НСАС и ХС не различались; в качестве преимущества первого препарата К. Pavelka и соавт. [20] отметили более удобную для пациентов схему лечения — прием 1 раз в день по сравнению с необходимостью приема 3 раза в сутки для ХС.

Русскоязычные публикации: открытые исследования эффективности и безопасности НСАС при ОА

В России и странах бывшего СССР было проведено 5 открытых исследований, в которых оценивался терапевтический потенциал НСАС при ОА различной локализации [21–25] (см. табл. 4). Исследуемые группы включали от 30 до 130 пациентов, длительность лечения составляла от 3 до 6 мес, в одной из работ с дальнейшим наблюдением — до

12 мес. Во всех представленных публикациях было показано значимое снижение выраженности боли и функциональных нарушений на фоне применения НСАС, при этом эффект данного препарата в комбинации с НПВП превосходил действие только НПВП (контрольные группы). В связи с этим большой интерес представляет работа Л.И. Алексеевой и соавт. [23], изучавших эффективность НСАС при ОА суставов кистей. При использовании НСАС в комбинации с ибупрофеном 1200 мг/сут был отмечен более значимый результат по сравнению с монотерапией ибупрофеном 1200 мг/сут. Так, через 4 мес терапии прослеживалась отчетливая тенденция к более выраженному снижению индекса AUSCAN боль (Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index) и значимое различие в динамике индекса AUSCAN функция на фоне комбинированной терапии НСАС + ибупрофен. Частота НР при использовании НСАС была низкой, в том числе у пациентов с серьезным коморбидным фоном. При использовании НСАС + ибупрофен она составила 15%, в группе контроля — 50%.

Помимо работ, представленных в табл. 4, имеются еще как минимум 6 русскоязычных публикаций, в которых описывается успешное применение НСАС для лечения ОА и

Таблица 2. Плацебо-контролируемые РКИ структурно-модифицирующего действия НСАС при ОА ТБС
Table 2. Placebo-controlled RCTs of the structure-modifying effect of ASACs in hip OA

РКИ	Группа больных	Срок наблюдения	Основной результат	Комментарии
Lequesne M. и соавт., 2002 [16]	163 больных ОА ТБС. НСАС 300 мг vs плацебо	24 мес	Динамика размера СЩ у лиц с ее исходным сужением ($\leq$ медианы, равной 2,45 мм): $-0,43\pm0,51$ vs $-0,86\pm0,62$ ($p<0,01$); не было различий по динамике индекса Лекена и боли: через 1 год интенсивность боли — $31,8\pm22,2$ vs $30,8\pm26,7$ мм по ВАШ. Частота НР — 46% vs 50% ($p>0,05$)	Показана способность НСАС замедлять прогрессирование ОА ТБС. Не подтверждено симптоматическое действие НСАС при ОА ТБС
Maheu E. и соавт., 2014 [17]	399 больных ОА ТБС. НСАС 300 мг vs плацебо	36 мес	Число больных с прогрессированием ОА (сужение СЩ $>0,5$ мм) — 40,4% vs 50,3% ($p=0,039$); не выявлено различий в динамике величины СЩ, индекса WOMAC, боли: $-4,26\pm2,51$ vs $-3,60\pm2,35$ мм по ВАШ. НР (как минимум 1 серьезная за 36 мес) — 32,5 vs 39,7% ($p=0,14$)	Продemonстрирована способность НСАС замедлять прогрессирование ОА ТБС. Не подтверждено симптоматическое действие НСАС при ОА ТБС

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Масштабные наблюдательные исследования эффективности и безопасности НСАС в реальной клинической практике
Table 3. Large-scale observational studies of the efficacy and safety of ASACs in real clinical practice

РКИ	Группа больных	Срок наблюдения	Основной результат	Комментарии
Glusko P. и Stasiek M., 2016 [18]	4186 больных ОА КС. НСАС 300 мг	6 мес	Снижение интенсивности боли в покое с 1,8 до 0 см, при движении — с 5,6 до 1,9 см по ВАШ; индекса Лекена с 8,0 до 4,0; потребности в анальгетиках с 58,8 до 24,9% ($p < 0,001$). НР отмечены у 10 пациентов	Продemonстрирован хороший симптоматический эффект НСАС
Каратеев А.Е. и соавт., 2019 [19]	6448 больных ОА КС. НСАС 300 мг + НПВП (кетопрофена лизиновая соль) в начале лечения	3 мес	Снижение интенсивности боли при движении с $63,7 \pm 12,0$ до $14,2 \pm 11,8$ мм, оценки общего самочувствия с $56,9 \pm 13,8$ до $11,3 \pm 9,7$ мм по ВАШ. Число пациентов, нуждавшихся в НПВП через 3 мес, — 44,0%. НР отмечены у 6,0%	Показан хороший симптоматический эффект НСАС

неспецифической боли в спине/дорсалгии. Однако эти исследования основаны на небольшом клиническом материале (исследуемые группы менее 20 человек) или имеют нечетко обозначенный дизайн, что ограничивает возможность интерпретации полученных результатов [26–31].

Обсуждение. Согласно представленным данным, препарат на основе НСАС (Пиаסקледин 300) является действенным и безопасным средством для лечения ОА. Его эффект определяется оригинальным механизмом, направленным на стимуляцию анаболических процессов, прежде всего синтеза макромолекул внеклеточного матрикса хряща, включая протеогликаны, естественный гиалуронат и коллаген II типа. Кроме того, отмечены стимуляция синтеза и накопления агреканов (основных протеогликанов в хряще) в хондроцитах, ингибирование ИЛ1 β -индуцированного синтеза простагландина E₂, активности ферментов коллагеназы MMP13 и стромелизина MMP3 за счет опосредованного снижения продукции провоспалительных цитокинов ИЛ6 и ИЛ8, а также стимуляции биосинтеза ингибитора активатора плазминогена 1 [5–7].

Симптоматическая эффективность Пиаסקледина 300 (способность уменьшать боль и выраженность функциональных нарушений) доказана для ОА КС в серии из 3 плацебо-контролируемых РКИ. При этом различие в динамике боли между НСАС и плацебо (>15 мм по ВАШ) превышает уровень минимального клинически значимого различия (minimum clinically important difference, MCID), следовательно, может считаться ценным для клинической практики. По сути, различие между эффектом НСАС и плацебо достигает уровня, показанного в метаанализах РКИ для лекарственных препаратов, обладающих несомненным анальгетическим потенциалом, — НПВП и локальных инъекций глюкокортикоидов (ГК).

Дополнительным подтверждением терапевтического потенциала НСАС является успешный опыт применения этого препарата в реальной клинической практике. Хорошие результаты использования НСАС были получены в 2 масштабных наблюдательных исследованиях, включавших более 10 тыс пациентов с ОА КС, а также в ряде открытых клинических исследований.

Таблица 4. Русскоязычные публикации: открытые исследования эффективности и безопасности НСАС при ОА
Table 4. Russian-language publications: open trials of the efficacy and safety of ASACs in OA

РКИ	Группа больных	Срок наблюдения	Основной результат	Комментарии
Бадюкин В.В., 2007 [21]	92 больных ОА КС и ОА ТБС. НСАС 300 мг/сут + НПВП vs НПВП	6 мес	Снижение интенсивности боли с $63,7$ до $23,4$ мм vs с $57,3$ до $35,8$ мм по ВАШ ($p < 0,05$); индекса Лекена с $9,7$ до $3,7$ vs $9,1$ vs $4,7$ ($p < 0,05$). Частота НР — $12,5\%$ vs 24%	Продemonстрирован хороший симптоматический эффект НСАС при ОА КС и ОА ТБС
Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., 2008 [22]	30 больных ОА позвоночника. НСАС 300 мг + нимесулид vs нимесулид	6 мес	Снижение интенсивности боли в спине с $53,6$ до $13,8$ мм vs с $54,3$ до $31,6$ мм по ВАШ ($p < 0,05$); индекса Освестри с $56,6$ до $21,6$ vs с $57,9$ до $35,1$ ($p < 0,05$). Частота НР — 2 vs 5	Получен хороший симптоматический эффект НСАС при боли в спине, связанной с ОА позвоночника
Алексеева Л.И. и соавт., 2010 [23]	40 больных ОА суставов кистей. НСАС 300 мг/сут + ибупрофен 1200 мг/сут vs ибупрофен 1200 мг/сут	4 мес	Снижение индекса AUSCAN боль с $200,3 \pm 53,8$ до $97,6 \pm 64,4$ vs с $185,9 \pm 49,0$ до $131,5 \pm 89,4$ ($p > 0,05$), AUSCAN функция с $413,7 \pm 122,4$ до $235,5 \pm 116,8$ vs с $390,7 \pm 98,8$ до $318,3 \pm 131,0$ ($p < 0,05$). Частота НР — 15% vs 50%	Показан хороший симптоматический эффект НСАС при ОА суставов кистей
Зборовский А.Б. и соавт., 2013 [24]	130 больных ОА КС. НСАС 300 мг/сут vs обычной терапии	3 мес	Снижение индекса WOMAC общий до $12,2 \pm 1,4$ и $4,7 \pm 1,4$ соответственно ($p < 0,001$); индекса Лекена до $4,6 \pm 0,6$ vs $1,7 \pm 0,6$ ($p < 0,001$). О НР не сообщается	Отмечен хороший симптоматический эффект на фоне приема НСАС
Богдан Н.М. и соавт., 2017 [25]	60 больных ОА КС. НСАС 300 мг/сут + мелоксикам vs комбинации ГС и ХС + мелоксикам	3 мес	Снижение интенсивности боли с $5,97 \pm 0,05$ до $4,38 \pm 0,04$ см vs с $5,96 \pm 0,06$ до $5,63 \pm 0,03$ см ($p < 0,05$); индекса WOMAC боль с $154,17 \pm 12,3$ до $105,53 \pm 6,9$ vs с $154,31 \pm 13,3$ до $116,33 \pm 6,9$ ($p < 0,05$). О НР не сообщается	Продemonстрировано преимущество НСАС перед комбинацией ГС и ХС

Конечно, симптоматический эффект НСАС, как и других SYSADOA, развивается постепенно, поэтому в дебюте лечения ОА этот препарат назначается в комбинации с быстродействующими анальгетиками — НПВП или парацетамолом. Однако в дальнейшем действие НСАС проявляется и нарастает, что дает возможность отказаться от приема НПВП или парацетамола более чем у 50% пациентов.

Однозначного подтверждения структурно-модифицирующего действия НСАС при ОА КС и ОА ТБС в клинических исследованиях не получено. Тем не менее по ряду вторичных «конечных точек», зафиксированных в ходе 2 длительных РКИ, можно говорить о признаках замедления прогрессирования ОА ТБС при лечении НСАС.

Принципиальным достоинством Пиаскледина 300 является низкая частота НР, практически такая же, как при использовании плацебо, что было продемонстрировано в серии приведенных выше клинических исследований. Безопасность Пиаскледина 300 подтверждается реальной клинической практикой. Так, по данным департамента безопасности лекарственных препаратов Laboratoires Expanscience, с 1990 по 2021 г. в мире было использовано 3,7 млрд доз Пиаскледина и зафиксировано всего 4112 спонтанных сообщений

о НР, связанных с его применением, 532 из которых можно было отнести к серьезным. Согласно этим данным, 1 случай НР приходился на 1,1 млн, 1 серьезная НР — на 8,5 млн принятых доз Пиаскледина 300. Наиболее часто отмечались НР со стороны желудочно-кишечного тракта (примерно у 3% пациентов). Диарея, боль в животе, диспепсия, вздутие живота и тошнота возникали в 0,4–1,1% случаев и не приводили к серьезным осложнениям.

Эти данные позволяют рассматривать НСАС как важнейший компонент комплексной терапии ОА при наличии серьезной коморбидной патологии, когда применение НПВП и локальных инъекций ГК может быть ограничено или невозможно. К числу преимуществ Пиаскледина 300 следует также отнести максимально удобную схему использования (1 капсула 1 раз в день).

Заключение. Таким образом, имеется серьезная доказательная база целесообразности активного применения НСАС при ОА КС. Учитывая сходство патогенеза ОА различных локализаций, результаты отдельных успешных исследований и благоприятный профиль безопасности, назначение НСАС может обсуждаться также как компонент комплексного лечения ОА ТБС, суставов кистей и позвоночника.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya*. [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.].
2. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. 2019;3(11):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis taking into account the updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;3(11):48-52. (In Russ.)].
3. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;(1):32-9. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;(1):32-9. (In Russ.)].
4. Quicke JG, Conaghan PG, Corp N, Peat G. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Feb;30(2):196-206. doi: 10.1016/j.joca.2021.10.003. Epub 2021 Oct 22.
5. Lambert C, Bellemere G, Boyer G, et al. Composition Analysis and Pharmacological Activity of Avocado/Soybean Unsaponifiable Products Used in the Treatment of Osteoarthritis. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 10;12:781389. doi: 10.3389/fphar.2021.781389. eCollection 2021.
6. Pourtezar M, Sharifian Z, Mardani M, et al. Comparison of TGF- β 3 and avocado/soybean unsaponifiable on chondrogenesis of human adipose-derived stem cells on poly (lactic-co-glycolic) acid/ hyaluronic acid hybrid scaffold. *Iran J Basic Med Sci*. 2021 Jan; 24(1):24-9. doi: 10.22038/ijbms.2020.44409.10391.
7. Salehi B, Rescigno A, Dettori T, et al. Avocado-Soybean Unsaponifiables: A Panoply of Potentialities to Be Exploited. *Biomolecules*. 2020 Jan 13;10(1):130. doi: 10.3390/biom10010130.
8. Simental-Mendia M, Sanchez-Garcia A, Acosta-Olivo CA, et al. Efficacy and safety of avocado-soybean unsaponifiables for the treatment of hip and knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2019 Sep;22(9):1607-15. doi: 10.1111/1756-185X.13658. Epub 2019 Jul 22.
9. Goudarzi R, Thomas P, Ryan S. Joint Dysfunctionality Alleviation along with Systemic Inflammation Reduction Following Arthrocentesis Treatment in Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 2;58(2):228. doi: 10.3390/medicina58020228.
10. Jangravi Z, Basereh S, Zaree Mahmoudabadi A, et al. Avocado/soy unsaponifiables can redress the balance between serum antioxidant and oxidant levels in patients with osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study. *J Complement Integr Med*. 2021 Apr 2;18(4):769-74. doi: 10.1515/jcim-2020-0265.
11. Martinez-Abundis E, Gonzalez-Ortiz M, Mercado-Sesma AR, et al. Effect of avocado soybean unsaponifiables on insulin secretion and insulin sensitivity in patients with obesity. *Obes Facts*. 2013;6(5):443-8. doi: 10.1159/000355720. Epub 2013 Oct 11.
12. Catunda IS, Vasconcelos BC, Andrade ES, Costa DF. Clinical effects of an avocado-soybean unsaponifiable extract on arthralgia and osteoarthritis of the temporomandibular joint: preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Aug;45(8):1015-22. doi: 10.1016/j.ijom.2016.01.008.
13. Blotman F, Maheu E, Wulwik A, et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Rhum Engl Ed*. 1997 Dec;64(12):825-34.
14. Maheu E, Mazieres B, Valat JP, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum*. 1998 Jan; 41(1):81-91. doi: 10.1002/1529-0131(199801)41:1<81::AID-ART11>3.0.CO;2-9.
15. Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, et al. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol*. 2001; 30(4):242-7. doi: 10.1080/030097401316909602.
16. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;47(1):50-8. doi: 10.1002/art1.10239.
17. Maheu E, Cadet C, Marty M, et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascladine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb; 73(2):376-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202485.

18. Glusko P, Stasiak M. Symptom-modifying effects of oral avocado/soybean unsaponifiables in routine treatment of knee osteoarthritis in Poland. An open, prospective observational study of patients adherent to a 6-month treatment. *Reumatologia*. 2016;54(5): 217-26. doi: 10.5114/reum.2016.63661. Epub 2016 Nov 28.
19. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Погожева ЕЮ и др. Какие факторы влияют на эффективность длительной анальгетической терапии при остеоартрите? Анализ данных многоцентрового 3-месячного исследования ПАРАЦЕЛЬС. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):68-75.
- [Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EYu, et al. What factors affect the effectiveness of long-term analgesic therapy for osteoarthritis? Data analysis of the multi-center 3-month PARACELUS study. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(5):68-75. (In Russ.)].
20. Pavelka K, Coste P, Geher P, Krejci G. Efficacy and safety of piaskledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol*. 2010 Jun;29(6):659-70. doi: 10.1007/s10067-010-1384-8. Epub 2010 Feb 24.
21. Бадюкин ВВ. Пиаскледин — хондропротективный препарат с антицитокиновой активностью. *Consilium medicum*. 2007;(8):147-52. [Badokin VV. Piaskledin is a chondroprotective drug with anti-cytokine activity. *Consilium medicum*. 2007;(8):147-52. (In Russ.)].
22. Шостак НА, Правдюк НГ. Дегенеративное поражение позвоночника: представления о болезни, подходы к терапии (собственные данные). *Современная ревматология*. 2008;2(3):30-5.
- [Shostak NA, Pravyuk NG. Degenerative lesion of the vertebral column: a new view of the disease, approaches to therapy (the authors' own findings). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(3): 30-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2008-485
23. Алексеева ЛИ, Чичасова НВ, Кашева НГ и др. Применение пиаскледина при остеоартрозе суставов кистей. *Фарма-тека*. 2010;(10):48-55.
- [Alekseeva LI, Chichasova NV, Kashevarova NG, et al. The use of piaskledin in osteoarthritis of the joints of the hands. *Farmateka*. 2010;(10):48-55. (In Russ.)].
24. Зборовский АБ, Ахвердян ЮР, Сиворова ЛЕ и др. Эффективность применения неомыляемых соединений бобов сои и авокадо у сотрудников учреждений здравоохранения города Волгограда с остеоартрозом. *Медицина труда и промышленная экология*. 2013;(2):41-4.
- [Zborovsky AB, Akhverdyan YuR, Sivordova LE, et al. The effectiveness of the use of unsaponifiable compounds of soybeans and avocado in employees of healthcare institutions of the city of Volgograd with osteoarthritis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2013;(2):41-4. (In Russ.)].
25. Богдан НМ, Якименко ЕА, Себов ДМ, Кравчук ОЕ. Применение препарата из сои и авокадо у женщин в менопаузальном периоде с остеоартрозом коленных суставов и сопутствующим метаболическим синдромом. *Наука и мир*. 2017;(10-2):51-54.
- [Bogdan NM, Yakimenko EA, Sebov DM, Kravchuk OE. The use of soy and avocado preparation in menopausal women with osteoarthritis of the knee joints and concomitant metabolic syndrome. *Nauka i mir*. 2017;(10-2):51-54. (In Russ.)].
26. Меркулова ДМ, Онсин АА, Меркулов ИА. Пиаскледин в терапии хронической дорсалгии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(9):18-22.
- [Merkulova DM, Onsin AA, Merkulov IA. Piaskledin in the treatment of chronic dorsalgia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(9):18-22. (In Russ.)].
27. Алексеев ВВ, Алексеев АВ, Голдзон ГД. Неспецифическая боль внизу спины: от симптоматической терапии до патогенетически обоснованной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2):51-5.
- [Alekseev VV, Alekseev AV, Goldzon GD. Nonspecific low-back pain: from symptomatic treatment to pathogenesis-based treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2):51-5. (In Russ.)].
28. Шмидт ЕИ, Белозерова ИВ. Сравнительная эффективность и переносимость неомыляемых соединений авокадо/соевых бобов и их сочетания с внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. *Клиницист*. 2014;8(1):82-6.
- [Schmidt EI, Belozero IV. Comparative efficacy and tolerability of unsaponifiable avocado/soy bean compounds and their combinations with intra-articular administration of hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the knee and hip joints. *Klinitsist*. 2014;8(1): 82-6. (In Russ.)].
29. Курята АВ, Черкасова АВ, Гармиш ИП. Эффективность препарата пиаскледин в комплексной терапии у пациентов с остеоартритом в условиях коморбидности. *Травма*. 2015;16(4):15-20.
- [Kuryata AV, Cherkasova AV, Garmish IP. Efficacy of piaskledin in complex therapy in patients with osteoarthritis in comorbidity conditions. *Travma*. 2015;16(4):15-20. (In Russ.)].
30. Ивашковский ОИ, Карасевская ТА, Джус МБ и др. Изучение эффективности и безопасности препарата пиаскледин в лечении больных с остеоартрозом коленных суставов. *Травма*. 2015;16(5):26-30.
- [Ivashkovsky OI, Karasevskaya TA, Dzhus MB, et al. Studying the efficacy and safety of piaskledin in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee joints. *Travma*. 2015;16(5): 26-30. (In Russ.)].
31. Цюрко БО, Пелепейченко АЮ, Раскалей ДВ и др. Комбинированная терапия хронической боли при вертеброгенной патологии, возможности Пиаскледина (ASU) и тразодона. *Международный неврологический журнал*. 2016;(2):135-9.
- [Tsyurko BO, Peliuchenko AYU, Raskaley DV, et al. Combined therapy of chronic pain in vertebrogenic pathology, the possibilities of Piaskledin (ASU) and trazodone. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2016;(2): 135-9. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.02.2022/19.03.2022/22.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Си Эс Си ЛТД». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by CSC Ltd. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Лечение остеопороза в клинической практике: первый опыт применения российского генерического препарата золедроновой кислоты

**Торопцова Н.В., Ефремова А.О., Короткова Т.А., Добровольская О.В.,
Демин Н.В., Феклистов А.Ю., Самаркина Е.Ю., Черкасова М.В.**

**ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А**

Цель исследования — оценить у больных остеопорозом (ОП) влияние генерического препарата золедроновой кислоты на минеральную плотность кости (МПК) и маркеры костного обмена, а также возможные отдаленные неблагоприятные реакции (НР) через 12 мес после введения препарата.

Пациенты и методы. В исследование включено 30 женщин с ОП в постменопаузе (средний возраст 64 ± 8 лет), подписавших информированное согласие на участие в клиническом наблюдении. Пациенткам однократно вводился генерический препарат золедроновой кислоты (5 мг) в виде 15-минутной инфузии. Все пациентки дополнительно принимали кальций и витамин D. Оценивались динамика МПК и маркеров костного обмена, а также безопасность и переносимость препарата. Переломы, которые могли произойти во время наблюдения, должны были регистрироваться как НР.

Результаты и обсуждение. На фоне лечения генериком золедроновой кислоты прирост МПК в поясничном отделе составил 4,9% ($p < 0,0001$), в шейке бедра — 2,7% ($p < 0,01$), а в бедре в целом — 3,0% ($p < 0,0001$). Положительная динамика (прирост МПК $> 2\%$) в позвоночнике выявлена у 26 (86,7%), в проксимальном отделе бедра — у 20 (66,7%) пациенток. Отмечалось уменьшение интенсивности болевого синдрома как в грудном (на 62%; $p = 0,038$), так и в поясничном (на 29%; $p = 0,022$) отделах позвоночника. Через 3 мес после введения препарата выявлено снижение уровня маркеров костного обмена: СТХ — в среднем на 29,7%, а PINP — в среднем на 25,5%. НР были представлены постдозовыми реакциями, возникавшими в первые 48 ч после инфузии препарата. Отдаленных НР, переломов периферических костей и позвонков не зафиксировано.

Заключение. Применение генерического препарата золедроновой кислоты продемонстрировало его позитивное влияние на МПК и маркеры костного обмена, а также безопасность.

Ключевые слова: остеопороз; золедроновая кислота; минеральная плотность кости; переломы; костный обмен.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; torop@iramn.ru

Для ссылки: Торопцова НВ, Ефремова АО, Короткова ТА и др. Лечение остеопороза в клинической практике: первый опыт применения российского генерического препарата золедроновой кислоты. Современная ревматология. 2022;16(2):56–61.
DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-56-61

Treatment of osteoporosis in clinical practice: first experience with the Russian generic drug of zoledronic acid

**Toroptsova N.V., Efremova A.O., Korotkova T.A., Dobrovolskaya O.V., Demin N.V.,
Feklistov A.Yu., Samarkina E.Yu., Cherkasova M.V.**

**V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia**

Objective: to evaluate the effect of the generic drug of zoledronic acid on bone mineral density (BMD) and markers of bone metabolism in patients with osteoporosis (OP), as well as possible long-term adverse reactions (AR) 12 months after drug administration.

Patients and methods. The study included 30 postmenopausal women with OP (mean age 64 ± 8 years) who signed an informed consent of participation in clinical observation. Patients received a single dose of generic zoledronic acid (5 mg) as a 15-minute infusion. All patients additionally took calcium and vitamin D. The dynamics of BMD and bone metabolism markers, as well as the safety and tolerability of the drug, were evaluated. Fractures that might have occurred during follow-up should have been reported as ARs.

Results and discussion. During treatment with generic zoledronic acid, the increase in BMD in the lumbar region was 4.9% ($p < 0.0001$), in the femoral neck — 2.7% ($p < 0.01$), and in the femur as a whole — 3.0% ($p < 0.0001$). Positive dynamics (increase in BMD $> 2\%$) in the spine was detected in 26 (86.7%) patients, in the proximal femur — in 20 (66.7%) patients. There was a decrease in the intensity of pain in both the thoracic (by 62%; $p = 0.038$) and lumbar (by 29%; $p = 0.022$) spine. Three months after the administration of the drug, a decrease in the level of bone metabolism markers was revealed: CTX — by an average of 29.7%, and PINP — by an average of 25.5%.

ARs were post-dose reactions that occurred within the first 48 hours after drug infusion. Remote ARs, fractures of peripheral bones and vertebrae were not recorded.

Conclusion. The use of the generic drug of zoledronic acid has demonstrated its positive effect on BMD and markers of bone metabolism, as well as safety.

Key words: osteoporosis; zoledronic acid; bone mineral density; fractures; bone metabolism.

Contact: Natalia Vladimirovna Toroptsova; torop@irramn.ru

For reference: Toroptsova NV, Efremova AO, Korotkova TA, et al. Treatment of osteoporosis in clinical practice: first experience with the Russian generic drug of zoledronic acid. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):56–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-56-61

Остеопорозу (ОП) придается большое клиническое значение, поскольку он является основным фактором риска переломов. Остеопоротические переломы приводят к значительному ухудшению качества жизни пациентов, что связано с выраженным болевым синдромом, ограничением функциональных возможностей и нарушением привычного образа жизни. Качество жизни после любых остеопоротических переломов существенно страдает, а его восстановление зависит от локализации перелома и занимает не менее 12–24 мес [1]. Так, остеопоротические переломы бедра увеличивают риск смерти. На них приходится до 5% от всех причин летальности среди взрослого населения 195 стран, при этом 21–30% больных умирают в течение первого года после перелома [2, 3]. По данным российского многоцентрового исследования, в разных городах летальность после перелома проксимального отдела бедра варьировалась от 12 до 40%, причем особенно высокой она оказалась в течение первых 6 мес после перелома и в некоторых городах в 8 раз превышала общегородские показатели смертности среди лиц того же возраста [4].

Для лечения ОП и профилактики переломов в течение многих лет применяются бисфосфонаты (БФ) – препараты с антирезорбтивным (уменьшающим костеразрушение) действием. Показаниями для их назначения являются постменопаузальный ОП, лечение ОП у мужчин, а также глюкокортикоидный ОП. Пероральные БФ (алендронат, ризедронат и ибандронат) назначаются минимально на 5 лет, а при необходимости их применение может быть продолжено до 10 лет. Однако во всем мире существует проблема низкой приверженности пациентов лечению, даже при уменьшении приема БФ до 1 раза в месяц [5]. Парентеральные БФ, которые вводятся внутривенно (в/в) 1 раз в 3 мес (ибандронат) или 1 раз в год (золедроновая кислота), могут существенно повысить комплаентность больных ОП в реальной клинической практике. Ретроспективное исследование приверженности лечению показало, что в течение 3 лет она составила в среднем 63% и была наиболее высокой (78%) у женщин, получавших золедроновую кислоту [6].

Сегодня в России, как и во всем мире, развивается производство как оригинальных, так и генерических лекарственных препаратов (ГЛП). Поддержка производства ГЛП и их использования в клинической практике – одна из стратегических задач государства для обеспечения широкого доступа населения к медицинской помощи. Однако ГЛП должны соответствовать стандартам качества, эффективности и безопасности, которые предъявляются к оригинальным лекарственным средствам. Это позволяет обеспечивать высокий уровень помощи пациентам при значительно меньших материальных затратах. Так, было показано, что применение БФ экономически оправданно при 10-летнем риске остеопоротических переломов по FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool), составляющем для пероральных форм $\geq 1\%$, а для в/в –

10% [7]. В большинстве стран наблюдается тенденция к увеличению использования ГЛП, в то же время среди практикующих врачей бытует мнение, что ГЛП уступают по эффективности оригинальным препаратам и могут вызывать большее число неблагоприятных реакций (НР).

В России зарегистрированы два ГЛП золедроновой кислоты, которые применяются для лечения ОП. Одним из них является препарат Остеостатикс (рег. удостоверение ЛП-005585 от 13.06.2019), который выпускается в форме готового раствора в объеме 100 мл, содержащего 5 мг золедроната, и имеет те же показания к назначению, что и оригинальный препарат.

В нашей предыдущей статье мы представили данные о безопасности и переносимости Остеостатикса у женщин с ОП в ходе 3-месячного клинического наблюдения [8].

Цель настоящей работы – оценка влияния Остеостатикса на минеральную плотность кости (МПК) и маркеры костного обмена, а также возможных отдаленных НР через 12 мес после введения препарата. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (протокол № 20 от 17.12.2020 г.).

Пациенты и методы. В наблюдательную программу включено 30 женщин в постменопаузе (средний возраст $64,0 \pm 8,0$ лет).

Критерии включения: показатели МПК поясничного отдела позвоночника и/или проксимального отдела бедра (ПОБ) по Т-критерию $\leq -2,5$ стандартных отклонения (СО), а для лиц, получавших лечение глюкокортикоидами (ГК), – $< -1,5$ СО; низкоэнергетические переломы в анамнезе, при исключении других причин переломов; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта и эндокринной патологии, влияющих на МПК (хронические гепатит и цирроз печени, синдром мальабсорбции, первичный гиперпаратиреоз и гипопаратиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет 1-го типа); уровень кальция в крови менее нижней границы лабораторной нормы и клиренс креатинина < 35 мл/мин; прием пероральных БФ в течение года, а парентеральных – в течение 2 лет до включения в исследование.

МПК измеряли в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), шейке бедра (ШБ) и в ПОБ в целом с использованием двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии – DXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry Lunar, GE).

Морфометрический анализ позвонков в боковой проекции для выявления остеопоротических деформаций проводили дважды – до введения препарата и через 12 мес – с помощью DXA.

Всем пациенткам выполняли биохимический анализ крови на общий кальций, фосфор, щелочную фосфатазу, креатинин и рассчитывали клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта в динамике, определяли также уровень

маркеров костного обмена — С-концевого телопептида (СТХ) и N-терминального пропептида проколлагена I-го типа (PINP) методом иммуноферментного анализа (спектрофотометр Tescan Sunrise, Австрия) до введения препарата, через 3 и 12 мес. Во время исходного визита определяли уровень кальцидиола (25(OH)D) и паратиреоидного гормона (ПТГ) с помощью иммунохемилюминесцентного метода (Cobas e411, Roche).

До начала исследования все женщины подписали информированное согласие на участие в нем.

Характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Остеостатикс вводили однократно в/в в течение не менее 15 мин в процедурном кабинете ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Всем женщинам дополнительно был рекомендован прием препаратов кальция (500–1000 мг/сут) и витамина D (800–2000 МЕ) в зависимости от потребления кальция с пищей и уровня витамина D в крови.

Во время контрольных визитов фиксировали НР, связанные с введением препарата, включая переломы, которые могли произойти за 12 мес наблюдения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США), с использованием параметрических и непараметрических методов. Для сравнения средних величин в динамике использовали t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Показатели МПК и Т-критерия при включении в исследование и через 12 мес после введения Остеостатикса представлены в табл. 2.

Был отмечен значимый прирост МПК в осевом скелете. Через 12 мес в L_{1–IV} он составил в среднем $4,9 \pm 3,6\%$ ($p < 0,0001$), в ШБ — $2,7 \pm 3,6\%$ ($p < 0,01$), а в ПОБ — $3,0 \pm 3,3\%$ ($p < 0,0001$). Положительная динамика (прирост МПК $> 2\%$) в L_{1–IV} выявлена у 26 (86,7%), а в ШБ и ПОБ — у 20 (66,7%) пациенток.

Между группами женщин, получавших ранее БФ, и «наивных» (без предшествующего лечения ОП) пациенток не было значимых различий в динамике МПК в ШБ и ПОБ, в то же время в L_{1–IV} значимо более выраженный прирост отмечен в группе «наивных» ($+5,9\%$) по сравнению с ранее лечившимися пациентками ($+3,0\%$), $p = 0,039$.

Таблица 1. Характеристика пациенток с ОП
Table 1. Characteristics of patients with OP

Параметр	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$64,0 \pm 8,0$
Возраст наступления менопаузы, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	47 [45; 52]
Продолжительность постменопаузы, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16 [13; 21]
Индекс массы тела, $кг/м^2$, $M \pm \sigma$	26 ± 5
Число сопутствующих заболеваний, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]
Число больных с впервые поставленным диагнозом ОП, n (%)	16 (53,3)
Число больных, ранее получавших БФ, n (%), в том числе:	13 (43,3)
пероральные	6 (20,0)
парентеральные	7 (23,3)
Число больных, получающих ГК, n (%)	6 (20,0)
Суточная доза ГК, мг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	[4; 8]
Переломы в анамнезе, n (%), в том числе:	15 (50,0)
позвонокков	9 (30,0)
периферические	9 (30,0)
Показатель FRAX®, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]:	
МПК (-)	13 [9; 22]
МПК (+)	15 [12; 23]
Показатель FRAX®, n (%):	
низкий	19 (63,3)
высокий	11 (36,7)
Потребление кальция с пищей, мг, $M \pm \sigma$	662 ± 223
25(OH)D, нг/мл, $M \pm \sigma$	40 ± 17
Недостаточность 25(OH)D, n (%)	8 (26,7)
Дефицит 25(OH)D, n (%)	3 (10,0)
ПТГ, пг/мл, $M \pm \sigma$	40 ± 13

При изучении влияния ГК на результат лечения было показано, что значимый прирост МПК в L_{1–IV} произошел независимо от проведения гормональной терапии, в то время как в ПОБ положительная динамика в группе лиц, получавших ГК, не достигала статистической значимости. У пациенток с первичным ОП в ШБ и ПОБ был зафиксирован значимый прирост МПК через 12 мес после введения Остеостатикса (табл. 3).

Таблица 2. Динамика МПК и Т-критерия на фоне лечения ГЛП
Table 2. Dynamics of BMD, T-criterion during treatment with generic drug (GD)

Область измерения	Исходно	Через 12 мес	p
МПК L _{1–IV} , $г/см^2$, $M \pm \sigma$	$0,878 \pm 0,115$	$0,923 \pm 0,110$	$< 0,0001$
Т-критерий, СО, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-2,7 [-2,9; -2,5]	-2,2 [-2,7; -2,0]	
МПК ШБ, $г/см^2$, $M \pm \sigma$	$0,730 \pm 0,087$	$0,763 \pm 0,071$	$< 0,01$
Т-критерий, СО, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-2,6 [-2,8; -1,6]	-2,0 [-2,4; -1,6]	
МПК ПОБ, $г/см^2$, $M \pm \sigma$	$0,792 \pm 0,096$	$0,813 \pm 0,090$	$< 0,0001$
Т-критерий, СО, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-1,9 [-2,4; -1,2]	-1,5 [-2,1; -1,0]	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Динамика МПК на фоне терапии ГЛП в зависимости от лечения ГК, г/см², М±σ
Table 3. Dynamics of BMD during GD therapy depending on GC treatment, g/cm², M±σ

Область измерения	исходно	ГК+ (n=6) через 12 мес	ΔМПК	p	исходно	ГК- (n=24) через 12 мес	ΔМПК	p
L1-IV	0,861±0,054	0,901±0,053	4,7	<0,05	0,890±0,132	0,929±0,120	4,9	<0,001
ШБ	0,748±0,090	0,768±0,084	2,9	>0,05	0,737±0,085	0,762±0,069	3,8	<0,01
ПОБ	0,803±0,101	0,817±0,095	1,9	>0,05	0,789±0,088	0,812±0,092	3,3	<0,001

Таблица 4. Динамика уровня маркеров костного обмена на фоне лечения ГЛП, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 4. Dynamics of the level of bone metabolism markers during treatment with GD, Me [25th; 75th percentile]

Параметр	Исходно	Через 3 мес	p	Через 12 мес	p
СТХ, пг/мл	1836,8 [1432,7; 5701,1]	1343,0 [977,8; 4243,1]	<0,0001	1671,3 [1245,6; 5098,8]	<0,0001
P1NP, нг/мл	30,3 [24,9; 36,8]	21,0 [18,3; 24,7]	<0,0001	20,7 [18,4; 25,7]	<0,0002

Таблица 5. Динамика биохимических показателей сыворотки крови на фоне лечения ГЛП (М±σ)
Table 5. Dynamics of biochemical parameters of blood serum during treatment with GD (M±σ)

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 12 мес
Кальций общий, ммоль/л	2,37±0,10	2,35±0,09	2,39±0,12
Фосфор, ммоль/л	1,20±0,16	1,15±0,18	1,10±0,15**
Щелочная фосфатаза, ед/л	85,2±35,1	65,8±18,6*	75,34±20,1
Креатинин, мкмоль/л	66,5±9,1	65,3±7,3	68,3±10,6
Клиренс креатинина, мл/мин	81,9±19,4	84,0±21,2	81,7±18,0

*p<0,01; **p<0,05

Эффективность лечения Остеостатиксом также была подтверждена снижением уровня маркеров костеразрушения (СТХ) и костеобразования (P1NP, табл. 4). Через 3 мес концентрация СТХ в среднем уменьшилась на 29,7±13,1%, а P1NP — на 25,5±20,7% по сравнению с их исходными значениями. Через 12 мес уровень СТХ оставался сниженным в среднем на 17,8±11,7%, а P1NP — на 23,6±26,2%.

Динамика биохимических показателей крови и клиренса креатинина представлена в табл. 5. Через 3 мес отмечалось значимое снижение уровня щелочной фосфатазы, а через 12 мес он повысился и не отличался от исходного (p>0,05). Средний уровень фосфора на момент заключительного визита был ниже, чем при включении в исследование, но ни у одного пациента не выявлено гипофосфатемии. Другие показатели биохимического анализа крови оставались в пределах референсных значений, средний уровень клиренса креатинина не изменился.

При включении в исследование боль в спине отмечалась у 23 (76,7%) больных: у 10 (33,3%) — в грудном и у 23 (76,7%) — в поясничном отделе позвоночника. Через 12 мес боль в грудном отделе беспокоила 3 (10,0%; p=0,028), а в поясничном отделе — 14 (53,3%) пациенток (p=0,017). Снижение интенсивности болевого синдрома составило в грудном отделе в среднем 62% (p=0,038), в поясничном — 29% (p=0,022).

За время наблюдения рост пациенток существенно не изменился: на момент включения он составлял в среднем 160,3±5,9 см, а в конце наблюдения — 159,9±5,9 см (p>0,05). При контрольной морфометрии позвоночника новых деформаций позвонков не выявлено.

Переносимость препарата была удовлетворительной, НР были представлены постдозовыми реакциями, возникавшими в основном в первые 48 ч после введения препарата и разрешавшимися в большинстве случаев в течение последующих 2 сут. С 3-го по 12-й месяц НР, связанных с введением золедроновой кислоты, не отмечено.

Обсуждение. Проведенное 12-месячное наблюдение за пациентками с ОП, получившими однократную в/в инфузию ГЛП золедроновой кислоты (Остеостатикс), продемонстрировало хорошую эффективность препарата, оцененную по динамике МПК, которая в среднем составила в L1-IV +4,9%, в ШБ — +2,7%, а в ПОБ — +3,0%. Наши результаты согласуются с данными зарубежных авторов, изучавших влияние терапии оригинальным препаратом на МПК. В этих исследованиях ее прирост составлял 3,0–12,7; 0,8–7,7 и 2,2–7,3% соответственно [9–11]. В работе F. Cosman и соавт. [12] показано, что в группе женщин с постменопаузальным ОП через 12 мес после введения золедроновой кислоты прирост МПК достигал 4,4% в позвоночнике, 2,2% в ПОБ и 2,0% в ШБ. В другом исследовании, проведенном у женщин с остеопенией, показатели МПК увеличились в L1-IV на 4,8%, в ШБ — на 2,4%, а в ПОБ — на 3,7% [13]. Наиболее высокий прирост МПК на фоне лечения золедроновой кислотой был получен китайскими авторами и составил через 12 мес 12,7; 7,69 и 7,27% соответственно [14].

Для оценки эффективности антиостеопоротического лечения используются маркеры костного обмена. При этом, если не происходит снижения их уровня при повторном

определении на 25% по сравнению с первоначальным значением на фоне применения антирезорбтивного препарата, то это рассматривается как отсутствие ответа на терапию [15]. В настоящей работе был оценен уровень маркеров костной резорбции (СТХ) и костеобразования (P1NP) до введения препарата, через 3 и 12 мес. Через 3 мес отмечалось уменьшение концентрации СТХ в среднем на 29,7%, а P1NP — на 25,5%, что также указывает на эффективность Остеостатикса. Снижение уровня маркеров костного обмена было более выраженным у пациенток, не получавших ранее антирезорбтивные препараты. Так, в этой группе оно составило 30,3% для СТХ и 28,4% для P1NP. У женщин, которым ранее назначали БФ, эта динамика была несколько меньше (28,8 и 23,3% соответственно), однако это различие не повлияло на показатели МПК через 12 мес. В исследованиях эффективности золедроновой кислоты установлено значимое снижение уровня маркеров костного обмена после первого введения препарата, но через 6 и 12 мес (после последующих инфузий) дальнейшего уменьшения средних значений этих показателей не отмечалось [10].

Безопасность препарата оценивали по данным биохимического анализа крови. Не выявлено негативного влияния Остеостатикса на функцию почек — уровень и клиренс креатинина после введения значимо не менялись. Через 9–11 дней после инфузии наблюдалось снижение содержания кальция и фосфора в сыворотке крови, а к 3-му месяцу эти показатели у всех женщин значимо не отличались от исходных [8]. В исследовании, включавшем постменопаузальных жен-

щин с остеопенией, также было показано значимое уменьшение уровня кальция и фосфора в сыворотке крови через 3 мес после введения оригинального препарата, однако их значения оставались в нормальных пределах [13].

В нашей работе после введения Остеостатикса отмечалось уменьшение интенсивности боли в спине и числа лиц с жалобами на них. Аналогичные данные приводят Л.С. Kong соавт. [16], которые указали на значимое уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале.

За 12 мес у наших пациенток не произошло ни одного клинического перелома и новых деформаций позвонков по данным морфометрического анализа, а измерение роста в динамике не выявило его значимого снижения.

В настоящей работе не зарегистрировано дополнительных НР, которые не были бы установлены в исследованиях, посвященных оценке переносимости оригинального препарата золедроновой кислоты. В основном НР были представлены постдозовыми реакциями, возникавшими в первые 48 ч после введения препарата и разрешавшимися в большинстве случаев в течение 2 сут [8]. Каких-либо отдаленных НР, переломов периферических костей и позвонков не зафиксировано.

Заключение. Таким образом, в ходе 12-месячного наблюдения генерический препарат золедроновой кислоты (Остеостатикс) продемонстрировал позитивное влияние на МПК и маркеры костного обмена, а также безопасность; профиль его переносимости у больных ОП был аналогичен таковому оригинального препарата золедроновой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Добровольская ОВ, Торопцова НВ. Приверженность лечению: влияние на качество жизни и риск повторных переломов у женщин в постменопаузе, перенесших остеопоротический перелом. *Лечащий врач*. 2018;(4):35-9. [Dobrovol'skaya OV, Toroptsova NV. Adherence to treatment: influence on life quality and risk of repeated fractures in women in post-menopause after osteoporotic fracture. *Lechashchii vrach*. 2018;(4):35-9. (In Russ.)].
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10; 392(10159):1789-858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
3. Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, et al. Screening to prevent osteoporotic fractures: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 Jun 26;319(24):2532-51. doi: 10.1001/jama.2018.6537.
4. Меньшикова ЛВ, Храмцова НА, Ершова ОБ. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования). *Остеопороз и остеопатия*. 2002;(1):8-11. [Men'shikova LV, Khrantsova NA, Ershova OB. Immediate and long-term outcomes of fractures of the proximal femur in the elderly and their medical and social consequences (according to a multicenter study). *Osteoporoz i osteopatii*. 2002;(1):8-11. (In Russ.)].
5. Reyes C, Tebe C, Martinez-Laguna D, et al. One and two-year persistence with different anti-osteoporosis medications: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int*. 2017 Oct;28(10):2997-3004. doi: 10.1007/s00198-017-4144-7
6. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Насонов ЕЛ. Приверженность лечению остеопороза: результаты ретроспективного когортного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):415-20. [Toroptsova NV, Nasonov EL. Osteoporosis treatment adherence: results from a retrospective cohort study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(4):415-20. (In Russ.)].
7. National Institute for Health and Care Excellence (2017) TA 464: Bisphosphonates for treating osteoporosis. Technology appraisal guidance 464. nice.org.uk/guidance/464
8. Торопцова НВ, Ефремова АО, Короткова ТА и др. Применение генерического препарата золедроновой кислоты для лечения остеопороза: фокус на переносимость и безопасность. *Современная ревматология*. 2021;15(5):62-7. [Toroptsova NV, Efremova AO, Korotkova TA, et al. Generic zoledronic acid for osteoporosis: focus on tolerability and safety. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):62-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-62-67
9. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2002 Feb 28;346(9):653-61. doi: 10.1056/NEJMoa011807
10. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
11. Nakamura T, Fukunaga M, Nakano T, et al. Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year results from a randomized placebo-controlled double-blind study (ZOledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis; ZONE study). *Osteoporos Int*. 2017 Jan;28(1):389-98. doi: 10.1007/s00198-016-3736-y.
12. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus

subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011 Mar;26(3):503-11. doi: 10.1002/jbmr.238.

13. Grey A, Bolland M, Wattie D, et al. The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: a randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb;94(2):538-44.

doi: 10.1210/jc.2008-2241. Epub 2008 Dec 2. 14. Tan W, Sun J, Zhou L, et al. Randomized trial comparing efficacies of zoledronate and alendronate for improving bone mineral density and inhibiting bone remodelling in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Oct;41(5):519-23.

doi: 10.1111/jcpt.12429. Epub 2016 Jul 21. 15. Баранова ИА, Белая ЖЕ, Гассер РВ и др. Остеопороз: руководство для врачей.

Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с. [Baranova IA, Belaya ZhE, Gasser RV, et al. *Osteoporoz: rukovodstvo dlya vrachei* [Osteoporosis: a guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 464 p.]

16. Kong L, Zuo K, Ma L. Clinical effect of Zoledronic Acid in the treatment of Senile Osteoporosis. *Pak J Med Sci.* Nov-Dec 2020; 36(7):1703-7. doi: 10.12669/pjms.36.7.1964.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.02.2022/27.03.2022/29.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «Фарм-Синтез». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Pharm-Sintez. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Торопцова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Ефремова А.О. <https://orcid.org/0000-0002-8155-6101>

Короткова Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-0394-9249>

Добровольская О.В. <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>

Демин Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

Феклистов А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>

Самаркина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

Использование телемедицинского консультирования в ревматологии в период пандемии COVID-19

Теплякова О.В.^{1,2}, Морозова А.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрав России, Екатеринбург;

²Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург

¹Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²Россия, 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29, корп. 5

Цель исследования — изучение опыта организации и проведения телемедицинских консультаций (ТМК) ревматологического профиля, их эффективности и основных проблем, возникающих в ходе реализации данной методики.

Пациенты и методы. С июня 2020 г. до декабря 2021 г. на базе Медицинского объединения «Новая больница» Екатеринбурга проведены 102 ТМК ревматологического профиля. За ТМК обращались пациенты 18–82 лет после очного осмотра и с целью «пред-консультирования». ТМК включала следующие этапы: ознакомление врача с предшествующими медицинскими заключениями и результатами проведенных обследований; видеоконференция; подготовка заключения. Использовались сервис Ibolit и платформа «Медкарта». После ТМК проводилось анкетирование врачей и пациентов для выявления положительных и отрицательных сторон данной методики.

Результаты и обсуждение. Большая часть пациентов, обращавшихся за ТМК, страдали заболеваниями, требовавшими регулярного мониторинга активности (ревматоидный артрит, псориатический артрит, системные заболевания соединительной ткани), а также фибромиалгией. Ведущие причины обращения: обострение заболевания или появление новых симптомов, необходимость лабораторно-инструментального мониторинга и коррекции терапии. Подавляющая часть пациентов (90,2%) получила ответы на все вопросы и 9,8% — на большую часть вопросов. Технические проблемы у врачей возникли в 34 (33,3%) случаях, в том числе в 11 (10,8%) потребовалось перейти на другой способ связи.

Заключение. ТМК — перспективная методика, которая может быть полезна и удобна для пациентов как в настоящее время, в период пандемии COVID-19, так и в будущем. Основными ее нерешенными проблемами являются признание паритета между ТМК и очной консультацией и улучшение технических условий.

Ключевые слова: телемедицина; телемедицинские консультации; ревматология.

Контакты: Ольга Вячеславовна Теплякова; oteplyakova69@gmail.com

Для ссылки: Теплякова ОВ, Морозова АА. Использование телемедицинского консультирования в ревматологии в период пандемии COVID-19. Современная ревматология. 2022;16(2):62–68. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-62-68

Use of telemedicine consultations in rheumatology during the COVID-19 pandemic

Teplyakova O.V.^{1,2}, Morozova A.A.¹

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg; ²Medical Association «The new Hospital», Yekaterinburg

¹3, Repin street, Yekaterinburg 620028, Russia; ²29, Zavodskaya street, building 5, Yekaterinburg 620109, Russia

Objective: to study the practice of organizing and conducting telemedicine consultations (TMC) of a rheumatological profile, their effectiveness and the main problems that arise during the implementation of this technique.

Patients and methods. From June 2020 to December 2021, 102 rheumatological TMCs were performed at the «New Hospital» Medical Association in Yekaterinburg. Patients aged 18–82 years applied for TMC after a face-to-face examination and for the purpose of «pre-consultation». TMC included the following steps: familiarizing the doctor with previous medical reports and the results of examinations; video conference; preparation of final medical report. The Aibolit service and the «Medkarta» platform were used. After TMC, a survey of doctors and patients was conducted to identify the positive and negative aspects of this technique.

Results and discussion. Most of the patients who applied for TMC suffered from diseases that required regular monitoring of disease activity (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, systemic connective tissue diseases), as well as fibromyalgia. Leading reasons for seeking medical advice: exacerbation of the disease or new symptoms onset, the need for laboratory and instrumental monitoring and correction of therapy. The vast majority of patients (90.2%) received answers to all questions and 9.8% — to most of the questions. Doctors had technical problems in 34 (33.3%) cases, including 11 (10.8%) cases when they had to switch to another method of communication.

Conclusion. TMC is a promising technique that can be useful and convenient for patients both now, during the COVID-19 pandemic, and in the future. Its main unresolved problems are the recognition of parity between TMC and face-to-face consultations and the improvement of technical conditions.

Keywords: telemedicine; telemedicine consultations; rheumatology.

Contact: Olga Vyacheslavovna Teplyakova; oteplyakova69@gmail.com

For reference: Teplyakova OV, Morozova AA. Use of telemedicine consultations in rheumatology during the COVID-19 pandemic. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(2):62–68. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-62-68

Телемедицинская консультация (ТМК) — технология оказания квалифицированной медицинской помощи пациентам в режиме видеоконференции. Эпидемиологическая ситуация 2020–2021 гг. способствовала развитию телемедицины в разных странах. До пандемии COVID-19 ТМК использовала лишь небольшая часть населения, например в США — не более 8% [1], что связано с юридическими и техническими особенностями метода. Только в очень небольшом числе стран до пандемии COVID-19 были разработаны правовые нормы ТМК. Так, в 2015 г. в Германии был принят «Закон о безопасной цифровой связи и приложениях в сфере здравоохранения и внесении поправок в другие законы» [2]. Несмотря на это, ТМК активно развивается в период пандемии COVID-19. Уже в 2020 г. об успешном использовании этого метода сообщили ревматологические клиники разных стран [1, 2], в некоторых из них в штат включен специалист по техническому обеспечению ТМК для возможности непрерывного обслуживания пациентов [3].

Телемедицина использует несколько видов связи, включая телефонную (двустороннюю, трехстороннюю), текстовую с применением смартфона (сообщения, приложения, почта), видеосвязь, а также асинхронные методы (например, store-and-forward и eConsult) [4]. Повсеместно отмечается, что вопросы возмещения расходов и признания паритета с очным консультированием остаются самым большим препятствием для внедрения услуг телездоровоохранения [5].

В каждой стране разрабатывался индивидуальный подход к ТМК в зависимости от приемлемости того или иного метода. К примеру, в Индии более 340 млн человек активно общаются с врачами с помощью приложения WhatsApp, которое позволяет использовать как телефонные, так и видеозвонки, а также текстовые сообщения с функцией прикрепления документов [6]. В Нидерландах к 2020 г. наиболее популярными были телефонные консультации — 99% случаев, тогда как на видеоконсультации приходилось только 9%. Помимо этого, 25% больных применяли электронную систему измерения результатов (ePROM) [1].

К сожалению, в России данные об использовании телемедицинских технологий малочисленны и касаются в основном асинхронных методик в виде дистанционного мониторинга активности заболевания и текстовых сообщений врачу [7]. Перспективность внедрения ТМК в практику ревматологии определяется возможностью получения большей части информации о пациенте в ходе дистанционного расспроса, осмотра и интерпретации лабораторных и инструментальных данных. При этом исключается непосредственный контакт с пациентом, в том числе его обследование с помощью аускультации и пальпации.

И хотя ТМК успешно внедряются в разных странах, информации о проблемах, возникающих во время проведения таких консультаций, недостаточно [1, 6, 8].

Цель исследования — изучение опыта организации и проведения ТМК ревматологического профиля, их эффективности и основных трудностей, связанных с реализацией этого метода.

Пациенты и методы. С июня 2020 г. по декабрь 2021 г. на базе Медицинского объединения «Новая больница» Екатеринбургa проведены 102 ТМК ревматологического профиля. За консультацией обращались пациенты в возрасте 18–82 лет. Консультация проходила в несколько этапов:

предварительное ознакомление врача с предшествующими медицинскими заключениями и результатами обследований; последующая видеоконференция с пациентом; подготовка заключения. Услуги врача могли включать, помимо сбора жалоб и анамнеза, ответов на вопросы больного, также интерпретацию результатов анализов, коррекцию плана лечения, назначение лекарственных препаратов с разъяснением их взаимодействия. В соответствии с федеральным законом № 242-ФЗ от 29.07.2017 г. «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» установление диагноза и назначение лечения возможно только после очной консультации. В случае обращения пациента первично («предконсультация» врачом), как правило, составлялся план обследования, необходимого для обеспечения результативности последующей очной консультации. В нашем исследовании участвовали 64 (62,7%) пациента, получивших полную ТМК (после ранее проведенного очного осмотра) и 38 (37,3%) больных, обратившихся за «предконсультацией». ТМК осуществлялись в рамках добровольного медицинского страхования.

Всем пациентам предлагалось заполнить опросник, созданный на платформе Google, состоящий из 15 вопросов, направленных на выявление положительных и отрицательных сторон ТМК. Также после каждой ТМК проводилось анкетирование врачей, помогающее определить проблемы, возникшие во время ТМК, и их удовлетворенность проведенной консультацией (протокол №177-А от 28.04.2020 г.).

Все респонденты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского объединения «Новая больница», Екатеринбург.

В качестве интернет-площадок первоначально использовался сервис Ibolit, с апреля 2021 г. — платформа «Медкарта». Изменение программы не повлияло на доступность интерфейса для пациента, качество видео- и аудиосвязи.

Полученные нами качественные показатели представлены как абсолютные значения и процентные соотношения среди ответивших.

Результаты. Основные демографические данные и нозологические формы. Средний возраст пациентов составил $51,9 \pm 14,2$ года, из них 5,9% были в возрасте 21 года — 30 лет, 22,5% — 31 года — 40 лет, 16,7% — 41 года — 50 лет, 25,5% — 51 года — 60 лет, 20,6% — 61 года — 70 лет и 8,8% — 71 года и старше. В старших возрастных группах большинство подключений осуществлялось с помощью родственников.

Среди опрошенных было 77 (75,5%) женщин и 25 (24,5%) мужчин. Такое распределение может отражать как особенности ревматических заболеваний (часто поводом для обращения служила патология, преобладающая у женщин, включая ревматоидный артрит — РА — и системную красную волчанку), так и более внимательное отношение женщин к своему здоровью.

В Екатеринбурге проживали 54 (52,9%) респондента, в Свердловской области — 21 (20,6%). Однако в других регионах ТМК также была востребована и доступна: 24 (23,7%) больных проживали на более удаленных территориях Российской Федерации и 3 (2,9%) — даже за рубежом. При этом информацию о возможности ТМК пациенты получили в основном от врача ($n=54$, или 52,9%) или на сайте медицинского уч-

реждения (n=32, или 31,4%). Определенную роль играли информация из социальных сетей (n=8, или 7,8%) а также совет родственников и друзей (n=8, или 7,8%).

Несомненный интерес представляет спектр заболеваний, по поводу которых пациенты обращались за ТМК. Поскольку в соответствии с федеральным законом устанавливать диагноз можно только после очной консультации, ниже мы приводим спектр патологических состояний у 64 ранее осмотренных очно пациентов (табл. 1). Полученные результаты демонстрируют отчетливое преобладание заболеваний, требующих регулярного мониторинга активности (РА, псориатический артрит, системные заболевания соединительной ткани), что позволяет выделить целевую группу пользователей ТМК. Зафиксированы обращения по поводу фибромиалгии, которая была выявлена в 7 (10,9%) случаях.

Непосредственные причины обращения за ТМК (табл. 2). Ведущие причины, указанные пациентами, были закономерны и зачастую связаны между собой: обострение заболевания или появление новых симптомов, необходимость лабораторно-инструментального мониторинга и коррекции терапии. Особой актуальности в отношении инфекции COVID-19 не отмечено: данный аспект беспокоил лишь 9 (9,1%) больных.

Мы также проанализировали причины, по которым пациенты предпочитали ТМК очному консультированию (табл. 3). Выделено несколько групп причин, каждая из которых существенно повлияла на выбор больного. В целом ведущее значение имели скорость получения квалифицированной медицинской помощи и удобство для пациента. Но не менее чем в четверти случаев значимыми факторами являлись желание пациента выбрать определенного врача, безопасность и цена услуги.

Таблица 1. Основные группы заболеваний, по поводу которых пациенты обращались за ТМК (n=64), n (%)

Table 1. Main groups of diseases for which patients applied for TMC (n=64), n (%)

Группа заболеваний (МКБ-10)	Частота обращений
РА (M05–M06)	18 (28,1)
Псориатические и энтеропатические артропатии (M07)	8 (12,5)
Подагра (M10)	2 (3,1)
Другие артриты (M13)	3 (4,7)
Остеоартрит (M15–M19)	1 (1,6)
Системные поражения соединительной ткани (M32–M35)	12 (18,8)
Анкилозирующий спондилит (M45)	3 (4,7)
Болезни мягких тканей (M60–M79), в том числе: фибромиалгия (M79.7)	9 (14,1) 7 (10,9)
Остеопороз (M80–M81)	2 (3,1)
Прочие, в том числе: аваскулярный некроз кости, антифосфолипидный синдром, недостаточность витамина D, гиперпаратиреоз и др.	6 (9,4)

Удовлетворенность ТМК. В реализации ТМК как медицинской услуги непосредственно участвуют две стороны – врач и пациент. Поэтому при анализе эффективности ТМК мы учитывали мнение обеих сторон. Выявлено, что 90,2% пациентов получили ответы на все интересующие их вопросы, еще 9,8% – на большую часть вопросов, что в целом было расценено как показатель высокой удовлетворенности ТМК. Кроме того, позитивным моментом была возможность повторных ТМК: 28 (27,5%) больных обращались за ТМК дважды, а 14 (13,7%) – 3 раза и более.

Однажды воспользовавшись данной медицинской услугой, пациенты начинают воспринимать ее как абсолютно реальную, имеющую преимущества и потенциал для развития. Так, на вопрос о намерениях обращаться за ТМК после пан-

Таблица 2. Причина обращения за ТМК (допускались множественные ответы; n=102), n (%)

Table 2. Reason for applying for TMC (multiple responses were allowed; n=102), n (%)

Причина обращения	Число ответов
Обострение заболевания	35 (34,5)
Появление новых симптомов	24 (23,5)
Выбор методов дальнейшей диагностики	39 (38,2)
Необходимость планового контроля результатов лабораторных или инструментальных исследований	38 (37,3)
Необходимость коррекции проводимой терапии	43 (42,2)
Возникновение связанных с лечением неблагоприятных реакций	2 (2,0)
Возникновение сопутствующей патологии	12 (11,8)
Необходимость получения информации о разных аспектах инфекционных заболеваний, включая COVID-19	9 (8,8)
Уточнение возможности санаторно-курортного, оперативного лечения	1 (1,0)
Прочее	6 (5,9)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Причина выбора ТМК (допускались множественные ответы; n=102), n (%)
Table 3. Reason for choosing TMC (multiple responses were allowed; n=102), n (%)

Группа причин	Число ответов
I. Быстрое решение лечебно-диагностических вопросов	
Значительно быстрее, чем ожидание очереди на очную консультацию	51 (50,0)
Необходимость уточнить только некоторые детали (дозу препарата, результаты анализов и др.)	28 (27,5)
Возникновение экстренного вопроса	25 (24,5)
II. Удобство для пациента	
Удобнее, так как консультация проводится из дома	43 (42,2)
Сокращение времени на поездки в транспорте	34 (33,3)
III. Безопасность и экономические аспекты	
Исключение контактов с инфекцией в транспорте и в поликлинике	27 (26,5)
ТМК дешевле, чем очная консультация	23 (22,5)
IV. Невозможность получения консультации иным способом	
Невозможность добраться до МО «Новая больница» в связи с удаленным местом жительства	28 (27,5)
V. Прочие	
Интересно опробовать новый метод	5 (4,9)
Другое	9 (8,8)

Таблица 4. Причины, по которым пациенты планируют пользоваться ТМК (допускались множественные ответы; n=102), n (%)
Table 4. Reasons why patients plan to use TMC (multiple responses were allowed; n=102), n (%)

Группа причин	Число ответов
I. Удобство для пациента	
Экономия времени	69 (67,6)
Возможность получения консультации не выходя из дома	47 (46,1)
Возможность получения консультации в удобное время	33 (32,4)
Не нужно записываться на прием к врачу	20 (19,6)
II. Возможность получения квалифицированной помощи независимо от места жительства и мобильности пациента	
Получение помощи, сравнимой с таковой при очном приеме врача	29 (28,4)
Возможность получения квалифицированной помощи, несмотря на удаленное место жительства	27 (26,5)
По месту жительства трудно или невозможно записаться к ревматологу	18 (17,6)
Возможность выбора врача по своему усмотрению	14 (13,7)
Малая мобильность пациента в связи с состоянием здоровья	7 (6,9)
III. Прочие	
ТМК дешевле, чем очная консультация	29 (28,4)
Исключен контакт с инфекцией	20 (19,6)

демии ни один из респондентов не ответил отрицательно. В свою очередь, большинство опрошенных указали несколько причин, по которым они намерены и в дальнейшем прибегать к помощи ТМК (табл. 4). Ведущими среди этих причин были удобство такого формата оказания медицинской помощи, однако не менее важной оказалась возможность получения квалифицированной помощи независимо от места жительства и мобильности пациента. Более того, пациент по своему усмотрению может выбрать врача. Практически треть пациентов указала, что полученная при ТМК помощь была сравнима с таковой при очном приеме и что они будут прибегать к этой услуге и в дальнейшем.

Несомненно, ТМК требует от врача совершенствования профессиональных навыков, включая приобретение новых компетенций в ходе освоения телемедицины, а также формирования портфолио в виде публикуемых отзывов о враче, на которые будут ориентироваться пациенты при выборе специалиста.

Условием успешной реализации ТМК является не только востребованность со стороны пациента, но и заинтересованность врача. После каждой ТМК мы проводили анкетирование врачей. Так, степень удовлетворенности ТМК

(по 5-балльной шкале, где 0 — абсолютно неудовлетворен, а 5 — полностью удовлетворен) они оценили в среднем в $4,51 \pm 0,79$ балла, причем не отмечено существенных различий по этому показателю между «предконсультированием» ($4,46 \pm 0,80$ балла) и ТМК после очной консультации ($4,54 \pm 0,80$ балла).

По мнению врачей, которые провели 64 ТМК после предшествующего очного осмотра, полное решение всех проблем пациента оказалось возможным только в 77,5% обращений, тогда как в 22,5% случаев требовалось очное посещение. Причинами, которые побуждали врача пригласить пациента на очный осмотр, были: невозможность точной диагностики (например, при наличии сыпи, которая плохо визуализируется при видеоконсультации, при сомнениях в наличии обострения артрита и др.), необходимость локальной внутрисуставной или периартикулярной инъекционной терапии, а также выписки рецептов на сильнодействующие или психотропные препараты. При консультировании пациентов с когнитивными нарушениями или глухотой врачу нужно было убедиться, что все его рекомендации правильно поняты.

Средняя продолжительность очной консультации ревматолога в нашем медицинском центре достигала 40 мин. При ТМК длительность непосредственного видеоконтакта составляла в среднем $18,94 \pm 8,75$ мин, а с учетом времени, необходимого для ознакомления с результатами исследований и подготовки заключения, — $37,25 \pm 13,16$ мин. Таким образом, продолжительность очной и заочной консультаций оказалась сопоставимой. Это следует учитывать при формировании стоимости данной медицинской услуги, которая должна быть сравнима с таковой очной консультации.

Врачи также выделили положительные стороны ТМК: возможность проводить консультацию из дома в удобное для них время, получение дополнительной оплаты, продолжение работы даже в условиях изоляции, отсутствие риска заражения COVID-19.

В настоящее время техническая сторона ТМК требует совершенствования. Врачи указали на наличие технических проблем в ходе ТМК в 34 (33,3%) случаях: в 12 из них отмечалось плохое качество видео или звука, в 10 — сложности с интернетом или программой, через которую проводилась ТМК, в 7 пациенты не смогли понять интерфейс программы, в 2 — забыли о консультации. Кроме того, у 1 пациента закончился заряд планшета, в 1 случае оператор забыл внести пациента в список услуг и еще в 1 случае из-за когнитивных нарушений пациент не смог понять консультанта. Таким образом, в 19 (18,6%) ТМК врач был вынужден перейти на другой канал связи (WhatsApp).

Пациенты отметили простоту использования ТМК. У 63 (61,8%) больных установление телекоммуникационного контакта затруднений не вызвало, 14 (13,7%) пришлось затратить определенное время, чтобы самостоятельно разобраться в приложении, а еще 2 (2,0%) не смогли полностью воспользоваться возможностями программы и прикрепить необходимые документы (например, результаты обследований). Посторонняя помощь потребовалась 17 (16,7%) пациентам, а 6 (5,9%) вообще оказались неспособны разобраться с приложением и перешли на альтернативный канал связи.

Для характеристики технической стороны процесса пациентам предлагалось оценить качество связи. Из них 74 (72,5%) указали на хорошее качество аудио- и видеосвязи, 16 (15,7%) — на некоторые проблемы, которые в целом существенно не повлияли на консультацию, 1 (1,0%) — на снижение качества ТМК по техническим причинам и 11 (10,8%) — на выбор другого способа связи также из-за технических проблем.

Больные также высказали свои пожелания по оптимизации проведения ТМК. Основные предложения касались технического совершенствования процесса, и часть пациентов хотела бы иметь возможность дополнительного контакта с врачом через текстовые сообщения в течение суток после ТМК.

Обсуждение. ТМК — перспективная технология, активно развивающаяся в период пандемии COVID-19, которую в силу большого охвата населения можно рассматривать в качестве альтернативы очному приему. При внедрении новой методики неизбежно возникают однотипные проблемы, и обмен практическим опытом является залогом ее успешного развития.

Одним из важных вопросов, требующих решения, является отбор пациентов для ТМК. Например, в Индии паци-

енты, не прошедшие очные консультации, не рассматривались как кандидаты для ТМК [6]. В нашей стране в соответствии с федеральным законом №242-ФЗ от 29.07.2017 г. ТМК можно проводить только после очного осмотра пациента. Однако из-за трудности записи к специалисту и длительного периода ожидания крайне востребованным оказалось «предконсультирование» (37,3% всех обратившихся за ТМК), в ходе которого определяется объем обследования, необходимый для последующей очной консультации.

Интересно, что в зарубежных исследованиях ведущим фактором при выборе пациентом ТМК, а не очного визита был уровень образования (в США — уровень образования, соответствующий колледжу по сравнению только со школьным образованием). Помимо этого, на владение навыками пользования виртуальной платформой оказывал влияние возраст. В нашем исследовании такое влияние было несущественным: пожилые пациенты в основном пользовались помощью молодых родственников, которые хорошо владеют компьютерными навыками.

Исследования, проводившиеся в Польше и Дании, показали, что ТМК у пациентов с уже установленными ревматологическими диагнозами столь же эффективны, как и обычное амбулаторное наблюдение [9]. В этих работах сделан акцент на использовании телемедицины преимущественно для мониторинга активности заболевания. В связи с этим наиболее перспективным является проведение ТМК у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, состояние которых остается стабильным, что позволяет сократить число очных консультаций до 1 раза в год. Удаленные консультации оказались в наибольшей степени оправданными у пациентов с подагрой и ревматической полимиалгией [1]. Полученные нами данные подтверждают, что самыми востребованными ТМК были у пациентов с воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Так, на первом месте по обращаемости оказались больные РА (28,1%), псориатическим артритом (12,5%) и системными заболеваниями соединительной ткани (18,8%). Большое значение имела коррекция дозы глюкокортикоидов у пациентов с ревматической полимиалгией. В то же время не так много пациентов с подагрой использовали ТМК, что, по нашему мнению, объясняется низкой приверженностью лечению в этой группе в целом [10]. Впервые в настоящем исследовании мы отметили частое обращение за ТМК пациентов с фибромиалгией (10,9%). Это связано с имеющимися аффективными расстройствами у таких больных, для которых ТМК, вероятно, являлась способом снятия внутреннего напряжения.

Обращение пациентов за ТМК в основном было вызвано необходимостью коррекции проводимой терапии (42,2%), обострением заболевания (34,5%), появлением новых симптомов (23,5%) или плановым мониторингом состояния (37,3%). Немаловажным, главным образом в случаях «предконсультирования», являлся выбор методов дальнейшей диагностики (38,2%). Хотя часть пациентов предлагала ранжировать типы ТМК по времени и стоимости в зависимости от предмета консультации, мы считаем это необоснованным, так как, независимо от причины обращения, временные затраты оказались примерно одинаковыми.

Успех внедрения ТМК в 2020–2021 гг. объясняется прежде всего удобством для пациентов. В качестве причин выбора

ТМК пациенты указывали возможность более быстрого получения помощи по сравнению с очной консультацией (50,0%) и проведения ТМК из дома (42,2%), что позволяет сократить время на поездки в транспорте (33,3%). При этом инфекционная безопасность в период пандемии (26,5%) была далеко не на первом месте среди причин заинтересованности пациентов в ТМК.

В то же время пациенты, имеющие опыт ТМК, рассматривают данный метод как весьма перспективный и после окончания пандемии. При этом главным преимуществом по-прежнему остается удобство. Экономия времени, возможность проконсультироваться с врачом не выходя из дома и в комфортное для пациента время являлись основными достоинствами методики, на которые указали 67,6; 46,1 и 32,4% респондентов соответственно. Важно также подчеркнуть, что ТМК может уравнивать возможности получения больными квалифицированной медицинской помощи независимо от места проживания. Эту причину назвали существенной 26,5% опрошенных, а, по мнению 28,4% пациентов, уровень заочного консультирования был не ниже, чем очного.

Однако не все вопросы могут быть решены с помощью ТМК. По данным исследователей из Нидерландов, успешными оказались около 80% всех удаленных консультаций, тогда как в остальных 20% случаев возникала необходимость в личных посещениях по конкретным показаниям (например,

для проведения пункции сустава у пациента с артритом) [1]. Нами получены сопоставимые результаты: по мнению врача, эффективными были 77,5% обращений, тогда как в 22,5% случаев предложено очное посещение.

Для успешного внедрения ТМК необходимо решение вопросов финансового вознаграждения врача: время, затраченное на проведение одной ТМК, сопоставимо с временем очного приема, поэтому должен быть соблюден паритет между этими двумя технологиями. И, конечно, важно совершенствование технической стороны ТМК, на что указали 33,3% врачей и 27,5% пациентов.

Заключение

1. Телемедицина — перспективная отрасль ревматологии, которая может быть полезна и удобна для пациентов как в настоящее время, так и в ближайшем будущем, в отсутствие пандемии COVID-19.

2. Основными направлениями развития телемедицины в ревматологии являются плановый мониторинг активности воспалительных заболеваний, коррекция терапии при обострении патологии и выбор рационального обследования при предварительном консультировании с целью оптимизации диагностики.

3. Главными нерешенными проблемами ТМК в настоящее время остаются признание паритета между ТМК и очной консультацией, а также улучшение технических условий ТМК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bos WH, van Tubergen A, Vonkeman HE. Telemedicine for patients with rheumatic and musculoskeletal diseases during the COVID-19 pandemic; a positive experience in the Netherlands. *Rheumatol Int*. 2021 Mar;41(3):565-73. doi: 10.1007/s00296-020-04771-6.
2. Aries P, Welcker M, Callhoff J, et al. Statement of the German Society for Rheumatology e. V. (DGRh) on the use of video consultation in rheumatology. *Z Rheumatol*. 2020 Dec;79(10):1078-85. doi: 10.1007/s00393-020-00932-x. Epub 2020 Nov 17.
3. Opinc A, Lukasik Z, Makowska J. The attitude of Polish rheumatology patients towards telemedicine in the age of the COVID-19 pandemic. *Reumatologia*. 2020;58(3):134-41. doi: 10.5114/reum.2020.96665. Epub 2020 Jun 29.
4. McDougall JA, Ferucci ED, Glover J, et al. Telerheumatology: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Oct;69(10):1546-57. doi: 10.1002/acr.23153. Epub 2017 Aug 22.
5. Mechanic OJ, Persaud Y, Kimball AB. Telehealth Systems. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459384/>
6. Shenoy P, Ahmed S, Paul A, et al. Switching to teleconsultation for rheumatology in the wake of the COVID-19 pandemic: feasibility and patient response in India. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep;39(9):2757-62. doi: 10.1007/s10067-020-05200-6.
7. Румянцева ДГ, Лила АМ, Эрдеc Ш. Дистанционный мониторинг пациентов с аксиальным спондилоартритом в период пандемии COVID-19: результаты и перспективы использования информационной технологии «ASpine». Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):683-90. [Rumyantseva DG, Lila AM, Erdes Sh. Remote monitoring of patients with axial spondyloarthritis during the COVID-19 pandemic: results and prospects of using the information technology «ASpine». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(6):683-90. (In Russ.)].
8. Cavagna L, Zanframundo G, Codullo V, et al. Telemedicine in rheumatology: a reliable approach beyond the pandemic. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 5;60(1):366-370. doi: 10.1093/rheumatology/keaa554.
9. De Thurah A, Stengaard-Pedersen K, Axelsen M, et al. Tele-Health Followup Strategy for Tight Control of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: Results of a Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Mar;70(3):353-60. doi: 10.1002/acr.23280.
10. Чикина МН, Ильиных ЕВ, Елисеев МС. Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(4):70-5. [Chikina MN, Ilyinykh EV, Eliseev MS. Adherence to urate-lowering therapy while following the national guidelines for the management of patients with gout (preliminary evidence). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):70-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-70-75

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.01.2022/24.02.2022/27.02.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Теплякова О.В. <https://orcid.org/0000-0003-2114-0419>

Морозова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-0731-1058>

Изменения органов после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с системной склеродермией по данным аутопсии

Воробьева О.В., Романова Л.П.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары
Россия, 428015, Чебоксары, Московский проспект, 15

В статье представлено описание клинического случая с летальным исходом вследствие вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 двусторонней вирусной пневмонии с участками пневмофиброза, осложненной острой респираторной недостаточностью. Наличие у пациентки системной склеродермии усугубило течение болезни и стало одной из причин смерти. По данным аутопсии выявлялись признаки двусторонней пневмонии с поражением обеих легких и участками пневмофиброза. При гистологическом исследовании встречались альвеолы с разрывом межальвеолярных перегородок, участками ателектазов, наблюдался серозно-гнойный экссудат с десквамированными альвеолоцитами, местами с организацией экссудата, зонами пневмофиброза. В сердце определялись склеродермический кардиосклероз, линейные некрозы кардиомиоцитов. Отмечались признаки полиорганной недостаточности — отек легких, отек головного мозга.

Ключевые слова: COVID-19; пневмония; склеродермическое сердце.

Контакты: Ольга Васильевна Воробьева; olavorobeva@mail.ru

Для ссылки: Воробьева ОВ, Романова ЛП. Изменения органов после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с системной склеродермией по данным аутопсии. Современная ревматология. 2022;16(2):69–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-69-73

Organ changes after SARS-CoV-2 infection in a patient with systemic sclerosis according to autopsy

Vorobeva O.V., Romanova L.P.

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary
15, Moskovsky prospect, Cheboksary 428015, Russia

The article presents a description of a clinical case with a fatal outcome due to SARS-CoV-2 coronavirus-induced bilateral viral pneumonia with areas of pneumofibrosis, complicated by acute respiratory failure. The presence of systemic sclerosis in this patient aggravated the course of the disease and became one of the causes of death. Autopsy revealed signs of bilateral pneumonia with lesions in both lungs and areas of pneumofibrosis. Histological examination revealed alveoli with rupture of interalveolar septa, areas of atelectasis, serous-purulent exudate with desquamated alveolocytosis, places with organization of exudate, zones of pneumofibrosis. Scleroderma cardiosclerosis, linear necrosis of cardiomyocytes were present in the heart. There were signs of multiple organ failure — pulmonary edema, cerebral edema.

Keywords: COVID-19; pneumonia; scleroderma heart.

Contact: Olga Vasilievna Vorobeva; olavorobeva@mail.ru

For reference: Vorobeva OV, Romanova LP. Organ changes after SARS-CoV-2 infection in a patient with systemic sclerosis according to autopsy. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(2):69–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-69-73

Проблема инфекционных заболеваний приобрела особую актуальность на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, которая сопровождается высокой смертностью. Ее основными причинами могут быть дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, тромботические осложнения [1–3]. Известно, что у части пациентов с COVID-19 формируется синдром цитокинового шторма, который характеризуется избыточной активацией макрофагов и иммунокомпетентных клеток, локальной или системной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкины 6, 1, 17 и др.), что приводит к нарушению альвеолярной перфузии, полиорганной недостаточности и значимому увеличению смертности.

Патогенетические механизмы развития COVID-19 могут проявляться нетипично у пациентов, имеющих изменения

врожденного или приобретенного иммунитета на фоне аутоиммунных заболеваний, в частности при системной склеродермии (ССД). Заболеваемость ССД колеблется от 3,7 до 20,0 на 1 млн населения в год; ССД чаще встречается у женщин. В основе ее патогенеза лежат иммунные процессы, инициирующие воспаление, а также васкулопатия с выраженными нарушениями микроциркуляции и генерализованный фиброз [4–6]. ССД — тяжелое аутоиммунное заболевание, связанное с ишемическими изменениями вследствие облитерирующей микроангиопатии, развитием фиброза внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек). Она сопровождается гемодинамическими нарушениями и ассоциируется с высоким риском развития осложнений после перенесенной коронавирусной инфекции.

В связи с несомненной актуальностью проблемы представляем результаты клинического и патологоанатомического обследования пациентки с ССД, умершей от COVID-19. Проведены изучение полученной сопроводительной медицинской документации (амбулаторная карта пациента, история болезни) и клинико-морфологический анализ (описание макро- и микропрепаратов).

Клиническое наблюдение

Больная Р., 53 лет, находилась на стационарном лечении в инфекционном отделении с диагнозом: новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная ПЦР-тестом), тяжелая форма. Осложнения основного заболевания: внебольничная вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония (компьютерная томография — КТ-3, 60% поражения легочной паренхимы), тяжелой степени тяжести. Сопутствующие заболевания: ССД хронического течения, лимитированная форма. Феномен Рейно, склеродерма на коже конечностей и лица. Желудочковая экстрасистолия 3-й степени по J.T. Bigger, атриовентрикулярная (АВ) блокада левой ножки пучка Гиса 2-й степени. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Позитивность по антицентромерным антителам.

Пациентка поступила с жалобами на повышение температуры тела до 37,8 °С, сопровождавшееся ознобом, потливостью, сухим кашлем, одышкой. Перечисленные жалобы отмечала в течение недели, в амбулаторных условиях принимала противовирусные препараты. Известно, что 3 мес назад впервые появились жалобы на повышение температуры до фебрильных цифр, кашель. Диагностирована двусторонняя пневмония с поражением 55% паренхимы легких, зонами уплотнения по типу «матового стекла». Получен положительный результат ПЦР-теста на COVID-19. Лечилась в инфекционном отделении, была выписана с положительной динамикой под амбулаторное наблюдение. Однако перечисленные жалобы сохранялись, амбулаторно принимала отхаркивающие средства.

Anamnesis morbi. Из сопутствующих заболеваний отмечала ССД, развившуюся 4 года назад, когда впервые на ограниченном участке лица появилось бледно-розовое пятно, которое не беспокоило, но увеличивалось в размерах в течение нескольких месяцев. Провоцирующим фактором была стрессовая ситуация на работе. Обратилась в поликлинику к участковому терапевту, который направил пациентку к ревматологу. Был установлен диагноз лимитированной ССД. Лечилась в амбулаторных условиях, получала Д-пеницилламин по 250 мг/сут, наружные средства в течение 3 мес. Через 2 года пациентка обратила внимание на появление уплотнения и отека кожи в области лица, конечностей, а затем — сливных участков. Отмечался феномен Рейно. Стали беспокоить боль в области сердца, перебои в работе сердца, в связи с этим прошла обследование, были выявлены признаки желудочковой экстрасистолии 3-й степени по J.T. Bigger, АВ-блокада левой ножки пучка Гиса 2-й степени (ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда; дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия; приобретенные пороки сердца не установлены). В течение 2 лет отмечала повышение артериального давления (АД) до 150/100 мм рт. ст. Методом непрямой иммунофлуоресценции на клеточной линии Her2 обнаружен антинуклеарный фактор (АНФ). Получала глюкокортикоиды, гиалуронидазу по 32 УЕ 1 раз в сутки внутримышечно через день, на курс 15 инъекций, пеницилламин 125 мг перорально через день в течение 6 мес,

пентоксифиллин 200 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 4 нед, такролимус 0,1% мазь наружно 2 раза в сутки в виде аппликаций в течение 3 мес, антиаритмические, антигипертензивные препараты. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде отсутствия прогрессирования заболевания и жалоб.

При поступлении состояние тяжелое. Температура тела — 37,5 °С. Движения в конечностях сохранены. Чувствительность не нарушена. Зрачки: d=s=4 мм. Лицо маскообразное, практически отсутствовала мимика, носогубная складка почти незаметна, кистеобразные изменения кожи вокруг рта, плотный отек конечностей, атрофические участки, кожа сухая, во многих местах отмечалось шелушение, мышцы при пальпации безболезненны. Пальпация позвоночника по остистым отросткам безболезненна во всех отделах, движения не ограничены. Припухлость, ограничение движений в коленных суставах, суставах кистей отсутствовали. Тип телосложения гиперстенический. Масса тела — 76 кг. Органы дыхания: при пальпации грудной клетки болезненность не определялась. При аускультации дыхание проводилось симметрично, жесткое, справа и в нижних отделах ослаблено, выслушивались мелкопузырчатые хрипы, число дыхательных движений — 59 в минуту, SaO₂ — 31%. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца приглушены или глухие, расщепление II тона, число сердечных сокращений — 107 в минуту. Пульс на arteria radialis определялся, удовлетворительного наполнения и напряжения, АД — 136/80 мм рт. ст. Пищеварительная система: живот симметричный, не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Перистальтика кишечника выслушивалась. Мочеполовая система без особенностей.

Лабораторные данные: при вирусологическом исследовании мазка из зева и носа обнаружены РНК коронавируса SARS-CoV-2, а также антитела класса IgG и IgM к коронавирусной инфекции, коэффициент позитивности IgG — 15,7, IgM — 7,9. На клеточной линии Her2 выявлен АНФ.

Общий анализ крови: Нb — 125 г/л, эр. — 5,40 • 10¹²/л, э. — 3%, с. — 57%, п. — 29%, лимф. — 18%, мон. — 5%, СОЭ — 46 мм/ч. Биохимический анализ крови: билирубин — 9 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза — 34 Ед/л, аспартатаминотрансфераза — 39 Ед/л, мочевины — 3,5 ммоль/л, креатинин — 66 мкмоль/л, общий белок — 59 г/л, α-амилаза — 25 ед/л, сахар — 4,13 ммоль/л. Тесты на гепатиты В и С отрицательные. Прокальцитонин — 5 нг/мл.

Антитела к фосфолипидам и кардиолипину не обнаружены. Антитела к центромерам (CENP-B) — 90,12 Ед/мл (норма 0–10 Ед/мл). Антитела к Scl-70 — 38,80 Ед/мл (норма 0–15 Ед/мл). Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, HCVAg) не выявлены. Анализ крови на сифилис отрицательный.

Инструментальные методы исследования: при КТ определялись признаки двусторонней пневмонии (с тотальной мягкой тканной консолидацией), с многочисленными центрилобулярными очагами уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» (частично сгруппированные) в нижней доле правого легкого и мягкотканый очаг в правом легком, участки пневмофиброза.

Электрокардиограмма: частые желудочковые экстрасистолы, единичная предсердная экстрасистола. Отсутствие предсердного зубца Р, расширение и деформация желудочкового комплекса, дискордантное направление зубца Т по отношению к QRS-комплексу, а после него — полная компенсаторная пауза (изолиния). Эхокардиограмма: эпизоды тахикардии; повышена нагрузка на желудочки сердца; незначительная регургитация на трикуспидальном клапане; дополнительные трабекулы в по-

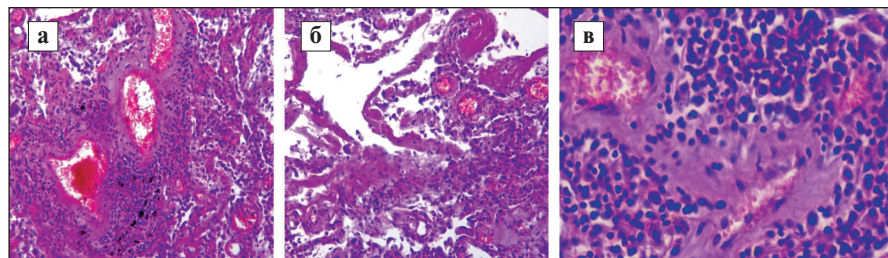


Рис. 1. Микроскопическое исследование легких¹: а, б — видны неравномерно расширенные альвеолы, местами с разрывом межальвеолярных перегородок, участки ателектазов и дистелектазов, в просвете — отечная жидкость, серозно-гнойный экссудат с десквамированными альвеолоцитами, на стенках альвеол — «гиалиновые мембраны», местами с организацией экссудата; в — межальвеолярные перегородки утолщены и склерозированы, местами сосуды обильно инфильтрированы клетками лимфоидного ряда. Окраска гематоксилином и эозином (здесь и на рис. 2–4), $\times 400$, 900

Fig. 1. Microscopic examination of the lungs: a, b — unevenly enlarged alveoli are visible, in some places with a rupture of the interalveolar septa, areas of atelectasis and distelectasis, in the lumen — edematous fluid, serous-purulent exudate with desquamated alveolocytosis, «hyaline membranes» on the walls of the alveoli, partially with organization of exudate; c — interalveolar septa are thickened and sclerotized, partially the vessels are abundantly infiltrated with lymphoid cells. Staining with hematoxylin and eosin (here and in Fig. 2–4), $\times 400$, 900

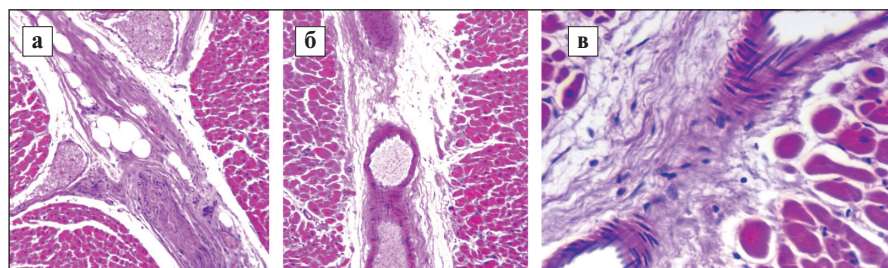


Рис. 2. Микроскопическое исследование сердца: а, б — отек интерстиция, мышечные волокна неравномерно фрагментированы, кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы, часть из них с дистрофическими изменениями, отмечается диффузное мелкосетчатое разрастание соединительной ткани. Разрастание жировой ткани вокруг сосудов. Артерии с утолщенными склерозированными стенками. $\times 400$; в — картина диффузного мелкосетчатого разрастания соединительной ткани в миокарде. $\times 900$

Fig. 2. Microscopic examination of the heart: a, b — interstitial edema, muscle fibers are unevenly fragmented, cardiomyocytes are unevenly hypertrophied, some of them with dystrophic changes, there is a diffuse fine-mesh proliferation of connective tissue. The growth of adipose tissue around the vessels. Arteries with thickened sclerotized walls. $\times 400$; c — a picture of diffuse fine-mesh proliferation of connective tissue in the myocardium. $\times 900$

лости левого желудочка; систолическая функция левого желудочка сохранена; фракция выброса — 65,6%; диастолическая дисфункция правого желудочка по первому типу; признаков легочной гипертензии нет. Диффузный гипокинез миокарда. Мелко- и крупноочаговые склеротические изменения со значительным гипокинезом.

Спирограмма: резкие нарушения вентиляционной функции легких по смешанному типу (жизненная емкость легких — 27%, форсированная жизненная емкость легких — 33%, объем форсированного выдоха за 1 с — 29%).

Было начато комплексное лечение антибактериальными, гормональными препаратами, средствами для профилактики тромбоэмболии легочной артерии. Несмотря на лечение, состояние больной ухудшалось, нарастали явления дыхательной недостаточности. Была констатирована смерть пациентки.

При патологоанатомическом исследовании выявлялись признаки двусторонней пневмонии, с поражением обоих легких и

участками пневмофиброза. Макроскопически легкие неравномерно уплотненные, тяжелые, безвоздушные, розово-красные на разрезах, при надавливании с поверхности разрезов стекала темно-красная жидкость в повышенном количестве. Гистологически: альвеолы неравномерно расширены, местами с разрывом межальвеолярных перегородок, участки ателектазов и дистелектазов, в просвете — отечная жидкость, практически диффузно выявлялся серозно-гнойный экссудат с десквамированными альвеолоцитами, на стенках альвеол — «гиалиновые мембраны», участки пневмофиброза с нарушением гистеоархитектоники, определялась соединительная ткань в альвеолярных ходах, в просветах альвеол. Межальвеолярные перегородки утолщены и склерозированы, местами обильно инфильтрированы клетками лимфоидного ряда (рис. 1, а–в). Идентичная инфильтрация отмечалась и вокруг сосудов, выявлялись также эритроцитарные слоджи и стазы в сосудах. В просвете бронхов — клетки слущенного эпителия и серозно-гнойный экссудат.

Отмечалась гипертрофия левых отделов сердца. Толщина миокарда левого желудочка — 1,9 см, правого — 0,4 см, масса сердца — 350 г. Коронарные артерии с циркулярно утолщенными стенками, рвались с хрустом. Полости сердца умеренно расширены, содержат темно-красные сгустки крови мягкоэластической консистенции. Миокард дряблый, бледно-коричневый, на разрезе с разбросанными белесоватыми прожилками. Гистологически эпикард разрыхленно-набухший с неравномерным количеством жировой клетчатки под ним, отеком интерстиция, мышечные волокна неравномерно фрагментированы, кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы,

часть из них с дистрофическими изменениями; выявлялось диффузное мелкосетчатое разрастание соединительной ткани в миокарде (рис. 2, а–в). Определялись линейные некрозы кардиомиоцитов.

Визуализировались признаки ССД с индуративными изменениями кожи конечностей. При гистологическом исследовании наблюдалась склерозированная дерма с атрофией придатков кожи (рис. 3, а, б).

В почках капилляры клубочков, строма коры и мозгового слоя неравномерно полнокровные. Эпителий извитых канальцев с дистрофическими и некротическими изменениями. В разрыхленных полях зрения выявлялся гиалиноз единичных клубочков. Стенки артерий циркулярно утолщены, склерозированы, стенки артериол циркулярно гиалинизированы. В строме — очаговая инфильтрация клетками лимфоидного ряда, рассеянные микрокальцинаты (рис. 4, а, б).

Определялся отек легких, отек головного мозга. При гистологическом исследовании выявлялись отечная жидкость в головном мозге, неравномерное полнокровие и отек мягкой моз-

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте: mrj.ima-press.net

говой оболочки, перицеллюлярный и периваскулярный отек, артериологалиноз.

Патологоанатомический диагноз: основное заболевание — новая коронавирусная инфекция COVID-19 (результат вирусологического исследования секционного материала — РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в фрагментах легких). Двусторонняя тотальная вирусная пневмония с участками пневмосклероза. Фоновые заболевания — ССД с поражением кожи (индуриативный отек кожи), сердца. Осложнения основного заболевания — отек легких, отек головного мозга. Сопутствующие заболевания — мелкосетчатый и крупносетчатый (склеродермический, атеросклеротический) кардиосклероз, дилатация полостей сердца.

Обсуждение. Согласно данным литературы, у пациентов с аутоиммунными заболеваниями риск развития инфекций выше, чем в общей популяции, что является отражением иммунопатологических нарушений, присущих этим болезням. В исследовании, выполненном в ФБГНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», показано, что у больных ревматоидным артритом риск возникновения пневмонии был связан с высокой активностью воспалительного процесса (отношение шансов, ОШ 15,5; $p < 0,001$) и отсутствием приема базисных противовоспалительных препаратов (ОШ 5,6; $p < 0,001$) [4–6]. При сочетании обоих факторов риск развития пневмонии повышался до 19,3 [4].

Несмотря на имеющиеся в литературе данные об инфицировании вирусом SARS-CoV-2 пациентов с аутоиммунными заболеваниями, отсутствуют сведения о риске данной инфекции при ССД. В связи с этим описанный случай представляет интерес для специалистов широкого профиля.

Тяжелое течение коронавирусной инфекции сопровождалось поражением легочной ткани с накоплением в альвеолах экссудата с десквамированными альвеолоцитами, формированием гиалиновых мембран по стенкам альвеол и утолщением межальвеолярных перегородок, местами с организацией экссудата, участками пневмофиброза, склерозированием альвеолярных стенок и нарушением диффузии газов через измененную мембрану. Выявлялось также утолщение интимы прекапиллярных артериол с сужением и даже полной облитерацией их просвета. Несомненное значение для прогрессирования процесса имели сопутствующие заболевания, такие как склеродермический кардиосклероз, артериальная гипертензия. Особенностью морфологических изменений были линейные некрозы кардиомиоцитов, эритроцитарные сладжи и стазы в сосудах, появление которых, возможно, связано с гипоксическим состоянием на фоне тяжелой пневмонии и атеросклеротического поражения сосудов. Наряду с механизмами ишемического повреждения поражение микроциркуляторного русла и окклюзионные

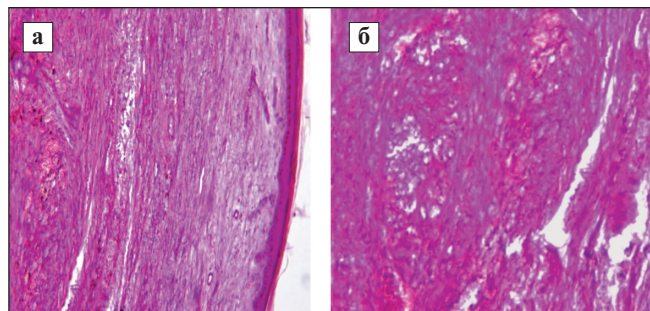


Рис. 3. Микроскопическое исследование кожи: а, б — признаки атрофии придатков кожи, участки выраженного склероза в дерме. $\times 900$

Fig. 3. Microscopic examination of the skin: a, b — signs of atrophy of the skin appendages, areas of severe sclerosis in the dermis. $\times 900$

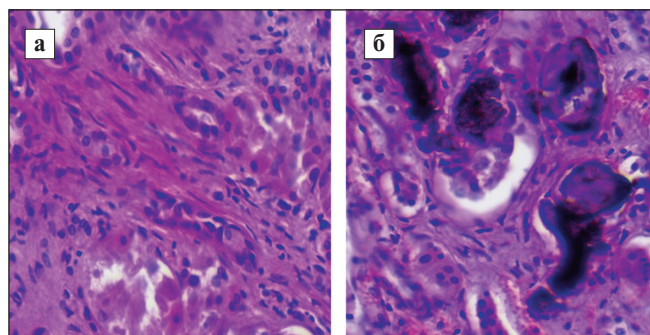


Рис. 4. Микроскопическое исследование почек: а — эпителий извитых канальцев с дистрофическими и некротическими изменениями. В строме — очаговые участки склероза; б — эпителий извитых канальцев с дистрофическими изменениями, в строме — рассеянные микрокальцинаты. $\times 900$

Fig. 4. Microscopic examination of the kidneys: a — the epithelium of the convoluted tubules with dystrophic and necrotic changes. In the stroma — focal areas of sclerosis; b — the epithelium of the convoluted tubules with dystrophic changes, in the stroma — scattered microcalcifications. $\times 900$

изменения сосудов сердца вносят вклад в развитие и прогрессирование заболевания.

Заключение. Таким образом, при повторном инфицировании вирусом SARS-CoV-2 у пациентки с ССД преобладало поражение легочной ткани с развитием двусторонней вирусной пневмонии с пневмофиброзом вследствие тяжелого течения в сочетании с изменениями кардиомиоцитов, представленными склеротическими процессами и нетипичными линейными некрозами. Это способствовало развитию отека легких и головного мозга. Можно предположить, что наличие ССД усугубило течение болезни и стало одной из причин летального исхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воробьева ОВ, Ласточкин АВ. Изменения в головном мозге, легких и сердце при COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии. Профилактическая медицина. 2020;23(7):43–6.
[Vorob'eva OV, Lastochkin AV. Changes in the brain, lungs and heart with COVID-19 against

the background of cerebrovascular pathology. *Profilakticheskaya meditsina*. 2020;23(7):43–6. (In Russ.).
2. Воробьева ОВ, Ласточкин АВ. Острый инфаркт миокарда и коронавирусная инфекция (COVID-19). Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021;(1):93–7.

[Vorob'eva OV, Lastochkin AV. Acute myocardial infarction and coronavirus infection (COVID-19). *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2021;(1):93–7. (In Russ.).]
3. Ананьева ЛП. Интерстициальное поражение легких, ассоциированное с системной склеродермией (прогрессирующим

системным склерозом). Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):87-95. [Anan'eva LP. Interstitial lung lesion associated with systemic scleroderma (progressive systemic sclerosis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(1):87-95. (In Russ.)].

4. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ, Мазуров ВИ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные)

ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» 08.07.2020.

[Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-inflammatory (autoimmune) rheumatic diseases. Draft recommendations of the All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia» 07/08/2020.]

5. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):424-32. doi: 10.1002/jmv.25685. Epub 2020 Feb 7.

6. Yang J, Sheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systemic reviews and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:91-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. Epub 2020 Mar 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.11.2021/4.03.2022/9.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Воробьева О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>

Романова Л.П. <https://orcid.org/0000-0003-05556-8490>

Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера

Каледа М.И., Федоров Е.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Ферритин — сложный белковый комплекс (железопротеид), выполняющий роль основного внутриклеточного депо железа у человека и животных, состоящий из белка апоферритина и атома трехвалентного железа в составе фосфатного гидроксида. Референсное значение ферритина у женщин — 200 мкг/л, у мужчин — 300 мкг/л. Ферритин является маркером общего запаса железа в организме, его низкий уровень специфичен для дефицита железа. Также ферритин участвует в иммунных процессах и обладает как провоспалительной, так и иммуноподавляющей активностью. Гиперферритинемия является неспецифическим признаком, возникающим при ряде иммуновоспалительных, инфекционных заболеваний, а также при избытке запасов железа в организме. Гиперферритинемия — критериальный признак синдрома активации макрофагов у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, системной красной волчанкой и болезнью Кавасаки, а также прогностический биомаркер болезни Стилла у взрослых. Высокий уровень ферритина встречается при катастрофическом антифосфолипидном синдроме, а также при инфекционной патологии, такой как септический шок и COVID-19, в том числе при мультисистемном воспалительном синдроме, связанном с COVID-19. Концентрация ферритина — важный параметр оценки активности и прогноза заболевания, позволяющий обоснованно подходить к выбору терапии у данных пациентов.

Ключевые слова: ферритин; гиперферритинемический синдром; синдром активации макрофагов; болезнь Стилла у взрослых; COVID-19.

Контакты: Мария Игоревна Каледа; kaleda-mi@yandex.ru

Для ссылки: Каледа МИ, Федоров ЕС. Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера. Современная ревматология. 2022;16(2):74–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-74-80

Significance of hyperferritinemia as a diagnostic and prognostic biomarker

Kaleda M.I., Fedorov E.S.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Ferritin is a complex protein composite (iron protein) that plays the role of the main intracellular iron depot in humans and animals, consisting of the protein apoferritin and the ferric atom in the composition of phosphate hydroxide. The reference value of ferritin in women is 200 µg/l, in men — 300 µg/l. Ferritin is a marker of total body iron stores, and low levels are specific for iron deficiency. Ferritin is also involved in immune processes and has both pro-inflammatory and immunosuppressive activity. Hyperferritinemia is a nonspecific symptom that occurs in a number of immunoinflammatory, infectious diseases, as well as during body iron stores overload. Hyperferritinemia is a criterion sign of macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus and Kawasaki disease, as well as a predictive biomarker of adult-onset Still's disease. High ferritin levels occur in catastrophic antiphospholipid syndrome, as well as in infectious pathologies such as septic shock and COVID-19, including multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. Ferritin concentration is an important parameter for assessing the activity and prognosis of the disease, which allows a rational approach to the choice of therapy in these patients.

Key words: ferritin; hyperferritinemic syndrome; macrophage activation syndrome; adult-onset Still's disease; COVID-19.

Contact: Maria Igorevna Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

For reference: Kaleda MI, Fedorov ES. Significance of hyperferritinemia as a diagnostic and prognostic biomarker. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(2):74–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-74-80

Пандемия COVID-19 поставила перед врачами разных специальностей задачу определения лабораторных маркеров, позволяющих своевременно верифицировать и разграничивать ряд патологических процессов, обусловленных коронавирусной инфекцией, и сходных состояний, развившихся вследствие иных причин. Решение этой задачи могло бы подсказать практикующим врачам, насколько необходимы неотложные меры по коррекции терапии у самых тяжелых пациентов для улучшения прогноза. Одним из наиболее часто изучаемых

лабораторных показателей является ферритин, а его уровень нередко выходит за пределы референсных значений [1].

Ферритин — сложный белковый комплекс (железопротеид), выполняющий роль основного внутриклеточного депо железа у человека и животных, который состоит из белка апоферритина и атома трехвалентного железа в составе фосфатного гидроксида. Белковая часть представлена 24 субъединицами двух основных типов цепей — тяжелых (H-цепи) и легких (L-цепи) [2]. Уровень ферритина регулируется по-

средством активации трансляции мРНК тяжелых и легких цепей и отражает содержание внутриклеточного железа в организме [3]. Механизмы, благодаря которым ферритин циркулирует в плазме крови, до конца не изучены. По сравнению с уровнем трансферрина, белка-переносчика железа в плазме крови, концентрация ферритина невелика (мкг/л). Данные о составе субъединиц и содержании железа в ферритине, который находится в сыворотке крови, противоречивы [3]. Однако предполагается, что он относительно беден железом и почти полностью состоит из субъединиц легкой цепи [4]. В нормальном состоянии 50–80% сывороточного ферритина гликозилируется в результате высвобождения из макрофагов ретикулоэндотелиальной системы и частично из гепатоцитов [5–7]. При ряде наследственных гиперферритинемических состояний гликозилирование составляет почти 100% [8]. Этот процесс поддерживает механизм регулируемого высвобождения, в то время как более высокий процент негликозилированного ферритина, образующегося при разрушении гепатоцитов, предполагает, что гиперферритинемия является результатом пассивного высвобождения, главным образом повреждения клеток [2, 5]. В других случаях сывороточный ферритин секретируется макрофагами [9]. Физиологическое значение циркулирующего ферритина неизвестно, как и нет однозначного понимания роли повышения его содержания при различных патологических состояниях [3]. Появляется все больше доказательств того, что уровень циркулирующего ферритина не просто отражает реакцию острой фазы, но может играть самостоятельную решающую роль в воспалении [4]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что секреция ферритина регулируется провоспалительными цитокинами, а сам он оказывает иммуносупрессивное действие, возможно, за счет связывания со специфическими рецепторами [3, 10]. Недавно было продемонстрировано, что ферритин, в частности субъединица Н, способен самостоятельно стимулировать экспрессию макрофагами провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ6, ИЛ12 и фактора некроза опухоли (ФНО) α , а также внутриклеточными рецепторами, реагирующими на сигналы патогенов и повреждения, такими как NOD2 и белок NLRP3 (NACHT-, LRR- and PYD-containing proteins 3) [11, 12]. Опосредованное ферритином подавление иммунных клеток может блокироваться различными механизмами, в том числе путем ослабления ферритиновой индукции противовоспалительного цитокина ИЛ10, в свою очередь, это нарушение иммуносупрессии может способствовать потере толерантности и развитию аутоиммунных заболеваний [10]. На сегодняшний день рассматривается гипотеза, согласно которой важен не сам по себе высокий уровень ферритина в плазме, а сочетание ряда факторов. Например, фоновое наличие одновременно с гиперферритинемией подготовленной провоспалительной среды (инфекция, аутоиммунное заболевание) либо генетического дефекта. Необходимостью создания определенных условий для реализации патологического действия гиперферритинемии можно объяснить отсутствие воспалительной реакции в случае развития синдрома гиперферритинемии-катаракты — ауто-сомно-доминантного заболевания, обусловленного мутацией в гене, кодирующем синтез L-цепи ферритина [13].

Референсные значения ферритина могут варьироваться в зависимости от используемого анализатора, хотя верхний предел обычно устанавливается на уровне 200 мкг/л у женщин

и 300 мкг/л у мужчин [3, 5]. Ферритин — косвенный маркер общего запаса железа в организме, его низкий уровень считается одним из первых лабораторных признаков дефицита этого микроэлемента [2, 14]. Гиперферритинемия, напротив, является неспецифическим признаком, который в последнее время привлекает к себе все большее внимание. Повышение уровня ферритина может указывать на увеличение запасов железа, но чаще наблюдается при его высвобождении из поврежденных клеток, таких как гепатоциты, при заболеваниях печени. Чрезмерные синтез и/или клеточная секреция ферритина возникают под влиянием различных стимулов (цитокины, оксидативный стресс, гипоксия, онкогены и факторы роста) [1, 3, 4, 15]. Только 10% случаев гиперферритинемии связано с перегрузкой железом, у большинства пациентов она рассматривается как результат реакций острой фазы и реактивного повышения уровня ферритина на фоне какого-либо заболевания. Так, умеренные уровни гиперферритинемии фиксируются при ряде аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанке (СКВ) — 23%, ревматоидном артрите — 4%, рассеянном склерозе — 8% [16–18] и антифосфолипидном синдроме (АФС) — 8–9% [19]. По данным нескольких исследований, уровень ферритина в плазме крови коррелирует с общей активностью заболевания и в ряде случаев с его отдельными проявлениями. Например, выявлена взаимосвязь повышения уровня ферритина с серозитами и гематологическими нарушениями при СКВ, а также вторичным АФС при СКВ [16, 17].

Увеличение содержания ферритина в плазме крови считается фактором неблагоприятного прогноза при некоторых заболеваниях. Так, в датском проспективном популяционном исследовании, выполненном задолго до пандемии COVID-19, ферритин оказался сильным предиктором преждевременной смерти среди населения в целом [20]. У лиц с исходным уровнем ферритина ≥ 200 мкг/л были обнаружены повышенный риск смерти от онкологических, эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также более высокая общая смертность по сравнению с участниками, у которых его значения составляли < 200 мкг/л. Кроме того, результаты этой работы показали, что риск нарастал по мере увеличения концентрации ферритина в сыворотке крови, причем самый высокий кумулятивный риск наблюдался при уровне ≥ 600 мкг/л [20]. В ретроспективном исследовании T.D. Bennett и соавт. [21], которое включало анализ историй болезни 171 ребенка, концентрация ферритина в сыворотке > 3000 нг/мл ассоциировалась с повышенной летальностью. На сегодня имеются доказательства того, что значение ферритина связано с жизненным прогнозом у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [1, 22, 23].

Согласно данным литературы, *гиперферритинемией считается уровень ферритина > 400 нг/мл* [23]. Высокая концентрация ферритина в плазме крови способствует неконтролируемой продукции провоспалительных цитокинов и развитию гиперферритинемического синдрома, в котором выделяют синдром активации макрофагов (СМ), болезнь Стилла у взрослых (БСВ), катастрофический АФС (кАФС) и септический шок, имеющие сходные клинические и лабораторные особенности [24]. В настоящее время тяжелое течение COVID-19 также рассматривается как разновидность гиперферритинемического синдрома [25].

Среди жизнеугрожающих состояний, сопровождающихся гиперферритинемией, на первом месте стоит СМ, классифицируемый как вариант вторичного гемофагоцитарного

лимфогистиоцитоза (ГЛГ). Первичный (семейный) ГЛГ является аутосомно-рецессивным заболеванием, которое развивается вследствие генетически обусловленного дефекта механизмов клеточной цитотоксичности [26]. Вторичный ГЛГ представляет собой осложнение ряда заболеваний, включая инфекции, злокачественные новообразования, первичные иммунодефициты, иммуновоспалительные заболевания и наследственные дефекты метаболизма [27]. САМ впервые описан в 1985 г., первоначально его связывали с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА), однако позднее было доказано, что это не уникальное осложнение ревматических заболеваний (РЗ), а вариант вторичного ГЛГ [28]. Наиболее распространенными РЗ, ассоциированными с САМ, являются сЮИА, БСВ, СКВ, болезнь Кавасаки и ювенильный дерматомиозит [28]. Симптомы САМ очень похожи на проявления некоторых РЗ или тяжелого сепсиса, что существенно затрудняет его диагностику [26–28]. Классическими клиническими признаками САМ являются стойкая фебрильная лихорадка, быстрое нарастание гепатоспленомегалии, лимфаденопатия и геморрагические проявления [26]. При лабораторном обследовании наряду с гиперферритинемией выявляются 2–3-ростковые цитопении, признаки коагулопатии [26]. Для диагностики САМ при сЮИА применяют классификационные критерии, предложенные А. Ravelli и соавт. в 2016 г. [29]. Эти критерии наиболее широко используются для диагностики САМ не только при сЮИА, но и при других РЗ, демонстрируя высокую специфичность, но низкую чувствительность на начальной стадии этого жизнеугрожающего состояния [30]. Следует отметить, что эти критерии не вполне применимы в тех случаях, когда САМ развивается у больных, получающих генно-инженерную биологическую терапию, которая может существенно модифицировать его течение [31, 32]. С учетом этих особенностей в последнее время большая роль отводится оценке динамики сывороточной концентрации ферритина. Выявление значительного повышения уровня ферритина в сыворотке крови у пациента с лихорадкой и верифицированным РЗ является недорогим и быстрым методом скрининга САМ [33]. В исследовании Е.М.А. Eloesily и соавт. [34] только уровень ферритина ≥ 627 нг/мл имел самую высокую специфичность (0,89) для скрининга САМ у госпитализированных детей с лихорадкой по сравнению с другими острофазовыми маркерами. Было показано, что отношение уровня ферритина к СОЭ является чувствительным и специфичным диагностическим биомаркером, помогающим отличить САМ при сЮИА от обострения сЮИА, не сопровождающегося САМ [34, 35]. М. Gorelik и соавт. [35] на небольшой группе больных сЮИА продемонстрировали, что, в отличие от других системных воспалительных заболеваний, сочетание высокого уровня сывороточного ферритина и низких значений СОЭ, обусловленных активной деградацией фибриногена, позволяет подтвердить диагноз САМ со 100% чувствительностью и 80% специфичностью. Исследование двух более крупных когорт показало, что соотношение уровня ферритина (нг/мл) и СОЭ (мм/ч), превышающее 21,5, является высокочувствительным (82%) и специфичным (78%) маркером, позволяющим диагностировать САМ при сЮИА [34]. Этот многообещающий универсальный недорогой и быстрый скрининговый тест может способствовать более ранней диагностике и в итоге более своевременному началу лечения САМ, тем самым улучшая его исходы.

Среди заболеваний, сопровождающихся развитием гиперферритинемического синдрома, С. Rosagio и соавт. [24] также выделили БСВ. Ферритин играет важную роль в патогенезе этого заболевания. Синдром гиперферритинемии, согласно данным литературы, присутствует у подавляющего большинства пациентов с БСВ (до 99%) [36], при этом, по оценке Р. Di Benedetto и соавт. [37], уровень ферритина составляет в среднем 1120 нг/мл и достигает максимального значения 28 000 нг/мл в отсутствие признаков, указывающих на наличие САМ. Была обнаружена прямая корреляция между уровнем ферритина и числом системных проявлений, а также концентрацией СРБ. Установлено, что значение ферритина сыворотки >1225 нг/мл в 4 раза увеличивает риск летального исхода у пациентов с БСВ [37]. Помимо этого, авторы выявили ассоциацию высокого уровня ферритина (>1225 нг/мл) с наличием типичной сыпи, спленомегалии, миалгий, поражения печени и легких ($p < 0,05$). Ряд исследователей полагает, что гиперферритинемия может рассматриваться как прогностический биомаркер высокого риска обострения данного заболевания [36, 37]. Однако, согласно мнению других авторов, роль ферритина как прогностического фактора представляется спорной [38]. В ретроспективном исследовании, проведенном в Японии, включавшем 110 больных с БСВ и 46 пациентов контрольной группы, было продемонстрировано, что уровень ферритина значительно повышался при персистирующей активности, а также в случае обострения при полициклическом течении БСВ и снижался на фоне терапии [39]. J.W. Kim и соавт. [40] у 164 пациентов с БСВ изучали значение системного иммуновоспалительного индекса (systemic immune-inflammation index, SII = число тромбоцитов $\times$ число нейтрофилов/число лимфоцитов), соотношение уровней СРБ и альбумина, альбумина и глобулина, а также ферритина и СОЭ как диагностических и прогностических факторов. На основе полученных данных была предложена новая упрощенная оценка активности БСВ: комбинированный SII + уровень ферритина, который положительно коррелировал со всеми показателями активности заболевания, кроме гемоглобина [40], что представляется весьма полезным для рутинной практики, но требует дальнейших исследований для подтверждения диагностической ценности этого метода.

Еще одним заболеванием, рассматриваемым в рамках гиперферритинемического синдрома, является КАФС [24], который характеризуется клиническими признаками полиорганного поражения, развивающимися в течение очень короткого времени, гистопатологическими проявлениями множественной окклюзии мелких сосудов и наличием высоких титров антифосфолипидных антител [41]. В большинстве случаев КАФС обусловлен установленным триггером, примерно половина случаев приходится на различные инфекции [42]. N. Agmon-Levin и соавт. [19] обнаружили повышение уровня ферритина у 9% пациентов с АФС и у 71% с КАФС [19]. При этом значение ферритина >1000 нг/мл регистрировалось в 36% случаев при КАФС и коррелировало с венозными тромбозами, кардиологическими, неврологическими и гематологическими проявлениями [43]. Хотя пациенты с КАФС составляют менее 1% всех больных с АФС, это осложнение может значительно увеличивать риск смерти [19]. Механизмы КАФС до конца не изучены, но определенную роль в его развитии играет избыточный системный воспалительный ответ и, по-видимому, гиперферритинемия [17, 19].

В отличие от рассмотренных выше причин гиперферритинемического синдрома, *септический шок* представляет собой состояние, ассоциированное с инфекцией и высокими значениями ферритина сыворотки крови. Септический шок — тяжелое жизнеугрожающее осложнение сепсиса, характеризующееся персистирующей гипотонией, требующей применения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления на уровне 65 мм рт. ст., и снижением содержания лактата в сыворотке <2 ммоль/л (18 мг/дл), несмотря на адекватное восполнение объема [43, 44]. В педиатрической практике для определения септического шока используются критерии Международной консенсусной конференции по педиатрическому сепсису и дисфункции органов, опубликованные в 2005 г. [45]. Необходимо наличие 2 из 4 критериев, среди которых обязательно должна присутствовать аномальная температура ($>38,5$ или $<36,0$ °C) либо выходящее за рамки референсных значений количество лейкоцитов (лейкоцитоз или лейкопения, определенная в соответствии с возрастными нормами, или $>10\%$ незрелых нейтрофилов) в сочетании с тахикардией или брадикардией у детей младше 1 года, тахипноэ >2 SD нормы для этого возраста при необязательном присутствии системной гипотензии. По данным К.Ф. Кернан и соавт. [46], которые обследовали взрослых пациентов, среднее значение ферритина при септическом шоке составляет 24031 ± 7411 нг/мл, максимально — 55314 нг/мл. Уровень ферритина также значительно повышается у детей с септическим шоком, несмотря на дефицит железа, коррелируя с органной дисфункцией и риском летального исхода [47, 48]. Было отмечено, что мониторинг пороговых значений СРБ и ферритина лучше всего помогает определить стратегию оценки риска и эволюцию заболевания у детей с тяжелым сепсисом [49]. При этом снижение системного воспаления (комбинированный порог СРБ и ферритина $<4,08$ мг/дл и <1980 нг/мл соответственно) оказалось желаемым ответом у детей с тяжелым сепсисом [49]. У детей, перенесших сепсис с гиперферритинемией, после полного выздоровления наблюдались более высокие значения ферритина, чем у их неболевших сиблингов [48], что позволяет предположить наличие определенного фона, предрасполагающего к гиперферритинемическому синдрому. Это подтверждается результатами исследования К.Ф. Кернан и соавт. [46], которые обнаружили у взрослых пациентов с септическим шоком редкие патогенные либо вероятно патогенные мутации, являющиеся причиной ряда моногенных заболеваний, включая первичный ГЛГ, атипичный гемолитико-уремический синдром, криопирин-ассоциированный периодический синдром и семейную средиземноморскую лихорадку. На основании этого был сделан вывод о перспективах прецизионной медицины в подгруппе пациентов с септическим шоком и патогенными иммунными вариациями.

Связь гиперферритинемии с повышенным риском неблагоприятного исхода при сепсисе описана и при тяжелых вирусных инфекциях, например при лихорадке Денге [23]. Роль гиперферритинемии как прогностического биомаркера цитокинового шторма инфекционной этиологии получила дальнейшее развитие при COVID-19. Результаты нескольких метаанализов позволили установить, что уровень сывороточного ферритина существенно различался в группах с тяжелым и нетяжелым течением COVID-19 и был статисти-

стически значимо выше у умерших больных по сравнению с выжившими [1, 22, 23, 50]. Это послужило основанием для включения ферритина в число лабораторных показателей, подлежащих тщательному контролю у пациентов, которым потребовалась госпитализация в связи с неблагоприятным течением коронавирусной инфекции. Тесная связь ферритина с тяжестью заболевания и смертностью была подтверждена и в других работах, включавших широкий спектр лабораторных параметров [51], а также у детей с мультисистемным воспалительным синдромом (Multisystem Inflammatory Syndrome-Chilhood, MIS-C), связанным с COVID-19 [52]. В целом эти данные показали необходимость исследования сывороточной концентрации ферритина в качестве скринингового теста для оценки наличия и динамики гипервоспаления, прогнозирования ухудшения состояния и риска летального исхода у госпитализированных детей и взрослых с COVID-19.

Применение генно-инженерных биологических препаратов, в частности ингибитора ИЛ6 тоцилизумаба, предполагало ожидаемое снижение уровня ферритина у пациентов с COVID-19, что было подтверждено многочисленными данными [53, 54]. Подобная тактика представляет собой один из немногих надежных терапевтических подходов при тяжелом COVID-19 [55]. Так, S. Ramiro и соавт. [54] показали, что у пациентов с уровнем ферритина выше среднего значения 1419 мкг/л комбинированное лечение тоцилизумабом и глюкокортикоидами было более эффективным. Согласно анализу, проведенному М.Л. Батс и соавт. [56], несмотря на убедительные доказательства, ферритин редко включали в простые многопараметрические прогностические оценки при COVID-19, в отличие от более сложных методов с использованием современных программ мультимодального компьютерного моделирования [57, 58]. Следует отметить, что из 23 параметров, которые вошли в итоговую оценку, ферритин занимал 4-е место по скорректированному коэффициенту риска (относительный риск, ОР 2,48; 95% доверительный интервал, ДИ 1,32–4,74; $p<0,005$), уступая только лактатдегидрогеназе (ОР 4,02; 95% ДИ 2,66–6,07; $p<0,005$) и некоторым сопутствующим заболеваниям, таким как хроническое заболевание печени (ОР 3,95; 95 % ДИ 1,16–13,42; $p=0,002$) и хроническая болезнь почек (ОР 3,04; 95% ДИ 1,72–5,38; $p<0,005$). По данным математического моделирования, дискриминантное ограничение ферритина составило >450 мкг/л, что превосходило устоявшиеся клинические факторы риска: возраст и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, а также уровень СРБ [58].

Обращает на себя внимание то, что у 38% пациентов, перенесших COVID-19, в течение последующих 2 мес регистрировалась гиперферритинемия [59]. Персистирующая гиперферритинемия была статистически значимо связана с клинически значимой патологией легких, подтвержденной данными мультиспиральной компьютерной томографии, и снижением работоспособности по сравнению с отсутствием гиперферритинемии [59]. В связи с выраженным влиянием так называемого постковидного синдрома на качество жизни пациентов и, соответственно, на оказание им медицинской помощи, роль ферритина как долгосрочного прогностического маркера, безусловно, заслуживает дальнейших исследований [60].

На сегодняшний день можно предположить, что COVID-19 является уникальной моделью для изучения ги-

перфerrитинемического синдрома. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли нарушенного метаболизма железа при аутовоспалительных, аутоиммунных заболеваниях, тяжелых вирусных инфекциях и ассоциированного с ними

гипервоспалительного синдрома. Эти данные, вероятно, могли бы способствовать разработке новых терапевтических подходов к лечению различных состояний, связанных с повышенной концентрацией ферритина в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chen Z, Xu W, Ma W, et al. Clinical laboratory evaluation of COVID-19. *Clin Chim Acta*. 2021 Aug;519:172-82. doi: 10.1016/j.cca.2021.04.022
- Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta*. 1996 Jul 31;1275(3):161-203. doi: 10.1016/0005-2728(96)00022-9.
- Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H. Hyperferritinemia – A Clinical Overview. *J Clin Med*. 2021 May 7;10(9):2008. doi: 10.3390/jcm10092008
- Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002 May 15; 99(10):3505-16. doi: 10.1182/blood.v99.10.3505
- Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, et al; British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol*. 2018 May;181(3):331-40. doi: 10.1111/bjh.15166
- Wang W, Knovich MA, Coffman LG, et al. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Aug;1800(8): 760-9. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011
- Ghosh S, Hevi S, Chuck SL. Regulated secretion of glycosylated human ferritin from hepatocytes. *Blood*. 2004 Mar 15;103(6): 2369-76. doi: 10.1182/blood-2003-09-3050
- Kannengiesser C, Jouanolle AM, Hetet G, et al. A new missense mutation in the L ferritin coding sequence associated with elevated levels of glycosylated ferritin in serum and absence of iron overload. *Haematologica*. 2009 Mar;94(3):335-9. doi: 10.3324/haematol.2008.000125
- Truman-Rosentsvit M, Berenbaum D, Spektor L, et al. Ferritin is secreted via 2 distinct nonclassical vesicular pathways. *Blood*. 2018 Jan 18;131(3):342-52. doi: 10.1182/blood-2017-02-768580
- Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2008 Feb-Mar; 30(1-2):84-9. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.003
- Ruscitti P, Di Benedetto P, Berardicurti O, et al. Pro-inflammatory properties of H-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Sci Rep*. 2020 Jul 22;10(1): 12232. doi: 10.1038/s41598-020-69031-w
- Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signaling. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jul;16(7):407-20. doi: 10.1038/nri.2016.58
- Serra M, Longo F, Roetto A, et al. A child with hyperferritinemia: Case report. *Ital J Pediatr*. 2011 May 12;37:20. doi: 10.1186/1824-7288-37-20.
- Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, et al. Ferritin for the clinician. *Blood Rev*. 2009 May;23(3):95-104. doi: 10.1016/j.blre.2008.08.001. Epub 2008 Oct 2.
- Beaton MD, Adams PC. Treatment of hyperferritinemia. *Ann Hepatol*. 2012 May-Jun;11(3):294-300.
- Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Hyperferritinemia in autoimmunity. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jan;10(1):83-4.
- Zandman-Goddard G, Orbach H, Agmon-Levin N, et al. Hyperferritinemia is associated with serologic antiphospholipid syndrome in SLE patients. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Feb;44(1):23-30. doi: 10.1007/s12016-011-8264-0
- Da Costa R, Szyper-Kravitz M, Szekanez Z, et al. Ferritin and prolactin levels in multiple sclerosis. *Isr Med Assoc J*. 2011 Feb; 13(2):91-5.
- Agmon-Levin N, Rosbri C, Katz BS, et al. Ferritin in the antiphospholipid syndrome and its catastrophic variant (cAPS). *Lupus*. 2013 Nov;22(13):1327-35. doi: 10.1177/0961203313504633
- Ellervik C, Marott JL, Tybjærg-Hansen A, et al. Total and cause-specific mortality by moderately and markedly increased ferritin concentrations: general population study and metaanalysis. *Clin Chem*. 2014 Nov;60(11): 1419-28. doi: 10.1373/clinchem.2014.229013
- Bennett TD, Hayward KN, Farris RW, et al. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 Nov;12(6):e233-6. doi: 10.1097/PCC.0b013e31820abca8
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1021-8. doi: 10.1515/cclm-2020-0369
- Gymez-Pastora J, Weigand M, Kim J, et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin Chim Acta*. 2020 Oct;509:249-51. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.033
- Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013 Aug 22;11:185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185
- Ruscitti P, Berardicurti O, Di Benedetto P, et al. Severe COVID-19, Another Piece in the Puzzle of the Hyperferritinemic Syndrome. An Immunomodulatory Perspective to Alleviate the Storm. *Front Immunol*. 2020 May 28;11:1130. doi: 10.3389/fimmu.2020.01130
- Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs*. 2020 Feb;22(1): 29-44. doi: 10.1007/s40272-019-00367-1
- Crayne C, Cron RQ. Pediatric macrophage activation syndrome, recognizing the tip of the Iceberg. *Eur J Rheumatol*. 2019 Dec 3; 7(Suppl 1):1-8. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19150
- Ravelli A, Davm S, Minoia F, et al. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(5):927-41. doi: 10.1016/j.hoc.2015.06.010
- Ravelli A, Minoia F, Davm S, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, the Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3): 481-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208982.
- Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, et al. Validation of Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome in Japanese Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Sep;70(9):1412-5. doi: 10.1002/acr.23482. Epub 2018 Jul 5.
- Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activa-

- tion Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Mar;70(3):409-19. doi: 10.1002/acr.23277
32. Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, et al. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Jan 10;18(1):2. doi: 10.1186/s12969-020-0399-1
33. Allen CE, Yu X, Kozinets CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Jun;50(6):1227-35. doi: 10.1002/pbc.21423.
34. Elseily EMA, Minoia F, Crayne CB, et al. Ferritin to Erythrocyte Sedimentation Rate Ratio: Simple Measure to Identify Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2019 Jul 13;1(6):345-9. doi: 10.1002/acr2.11048. eCollection 2019 Aug.
35. Gorelik M, Fall N, Altaye M, et al. Follistatin-like protein 1 and the ferritin/erythrocyte sedimentation rate ratio are potential biomarkers for dysregulated gene expression and macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1191-9. doi: 10.3899/jrheum.121131. Epub 2013 May 15.
36. Kong XD, Xu D, Zhang W, et al. Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol*. 2010 Sep;29(9):1015-9. doi: 10.1007/s10067-010-1516-1
37. Di Benedetto P, Cipriani P, Iacono D, et al. Ferritin and C-reactive protein are predictive biomarkers of mortality and macrophage activation syndrome in adult onset Still's disease. Analysis of the multicentre Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRCS) cohort. *PLoS One*. 2020 Jul 9;15(7):e0235326. doi: 10.1371/journal.pone.0235326. eCollection 2020.
38. Maranini B, Ciano G, Govoni M. Adult-Onset Still's Disease: Novel Biomarkers of Specific Subsets, Disease Activity, and Relapsing Forms. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 11;22(24):13320. doi: 10.3390/ijms222413320.
39. Kirino Y, Kawaguchi Y, Tada Y, et al. Beneficial use of serum ferritin and heme oxygenase-1 as biomarkers in adult-onset Still's disease: A multicenter retrospective study. *Mod Rheumatol*. 2018 Sep;28(5):858-64. doi: 10.1080/14397595.2017.1422231. Epub 2018 Jan 11.
40. Kim JW, Jung JY, Suh CH, Kim HA. Systemic immune-inflammation index combined with ferritin can serve as a reliable assessment score for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2021 Feb;40(2):661-8. doi: 10.1007/s10067-020-05266-2
41. Cervera R, Font J, Gímez-Puerta JA, et al; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1205-9. doi: 10.1136/ard.2004.025759.
42. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, et al; CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016 Dec;15(12):1120-4. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.010
43. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018 Jul 7;392(10141):75-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2
44. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):840-51. doi: 10.1056/NEJMra1208623
45. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2-8. doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
46. Kernan KF, Ghaloul-Gonzalez L, Shakoory B, et al. Adults with septic shock and extreme hyperferritinemia exhibit pathogenic immune variation. *Genes Immun*. 2019 Jul;20(6):520-6. doi: 10.1038/s41435-018-0030-3. Epub 2018 Jul 6.
47. Garcia PC, Longhi F, Branco RG, et al. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta Paediatr*. 2007 Dec;96(12):1829-31. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00564.x
48. Ghosh S, Baranwal AK, Bhatia P, Nallasamy K. Suspecting Hyperferritinemic Sepsis in Iron-Deficient Population: Do We Need a Lower Plasma Ferritin Threshold? *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Jul;19(7):e367-e373. doi: 10.1097/PCC.0000000000001584
49. Carcillo JA, Sward K, Halstead ES, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network Investigators. A Systemic Inflammation Mortality Risk Assessment Contingency Table for Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Feb;18(2):143-50. doi: 10.1097/PCC.0000000000001029
50. Cheng L, Li H, Li L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020 Oct;34(10):e23618. doi: 10.1002/jcla.23618
51. Mahat RK, Panda S, Rathore V, et al. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021 Jul-Sep;11:100727. doi: 10.1016/j.cegh.2021.100727
52. Zhao Y, Yin L, Patel J, et al. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021 Jul;93(7):4358-69. doi: 10.1002/jmv.26951
53. Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568
54. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis*. 2020 Sep;79(9):1143-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218479
55. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al; REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1491-502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433
56. Bats ML, Rucheton B, Fleur T, et al. Covichem: A biochemical severity risk score of COVID-19 upon hospital admission. *PLoS One*. 2021 May 6;16(5):e0250956. doi: 10.1371/journal.pone.0250956
57. Guan X, Zhang B, Fu M, et al. Clinical and inflammatory features based machine learning model for fatal risk prediction of hospitalized COVID-19 patients: results from a retrospective cohort study. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):257-66. doi: 10.1080/07853890.2020.1868564
58. Kar S, Chawla R, Haranath SP, et al. Multivariable mortality risk prediction using machine learning for COVID-19 patients at admission (AICOVID). *Sci Rep*. 2021 Jun 17;11(1):12801. doi: 10.1038/s41598-021-92146-7
59. Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res*. 2020 Oct 21;21(1):276. doi: 10.1186/s12931-020-01546-2
60. Moreno-Perez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021 Mar;82(3):378-83. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004. Epub 2021 Jan 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.02.2022/30.03.2022/1.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования №1021051302580-4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №1021051302580-4.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0003-2671-1655>

Клиническое значение антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин

Решетняк Т.М.^{1,2}, Чельдиева Ф.А.^{1,2}, Черкасова М.В.¹, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Классическими серологическими маркерами антифосфолипидного синдрома (АФС) являются антитела к кардиолипину, антитела к β_2 -гликопротеину 1 и волчаночный антикоагулянт. Продолжается обсуждаться польза исследования других антифосфолипидных антител, не включенных в классификационные критерии, для улучшения диагностики аутоиммунной тромбофилии. В обзоре приведены данные литературы об исследовании антител к протромбину и комплексу фосфатидилсерин/протромбин у пациентов с системной красной волчанкой и АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела; антифосфолипидный синдром; системная красная волчанка; тромбоз; акушерская патология; антитела к протромбину; антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; t_reshetnyak@yahoo.com

Для ссылки: Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Черкасова МВ, Лилля АМ. Клиническое значение антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин. Современная ревматология. 2022;16(2):81–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-81-86

Clinical significance of antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex

Reshetnyak T.M.^{1,2}, Cheldieva F.A.^{1,2}, Cherkasova M.V.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia

Classical serological markers of antiphospholipid syndrome (APS) are antibodies to cardiolipin, antibodies to β_2 -glycoprotein 1, and lupus anti-coagulant. The utility of testing other antiphospholipid antibodies, not included in the classification criteria for improving the diagnosis of autoimmune thrombophilia continues to be debated. The review presents literature data on the study of antibodies to prothrombin and the phosphatidylserine/prothrombin complex in patients with systemic lupus erythematosus and APS.

Key words: antiphospholipid antibodies; antiphospholipid syndrome; systemic lupus erythematosus; thrombosis; obstetric pathology; antibodies to prothrombin; antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex.

Contact: Tatyana Magomedaliyeva Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

For reference: Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Cherkasova MV, Lila AM. Clinical significance of antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):81–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-81-86

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) представляют собой иммуноглобулины, высокий уровень которых характерен для тромбозов сосудов любой локализации (артериальные и/или венозные) и калибра, осложнений беременности (рецидивирующие потери плода), поражений кожи (линеи), клапанов сердца, нервной системы и тромбоцитопении [1, 2]. Несмотря на свое название, аФЛ не направлены против анионных фосфолипидов, но являются частью большого семейства аутоантител, нацеленных на фосфолипид-связывающие белки плазмы или их комплекс с фосфолипидами [3, 4].

Термин «антифосфолипидный синдром» (АФС) указывает на клинические проявления с устойчиво положительными аФЛ. В настоящее время АФС признан одной из наиболее распространенных причин приобретенной тромбофилии [5]. В клинической практике антитела к кардио-

липину (аКЛ), антитела к β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 -ГП1) и волчаночный антикоагулянт (ВА) являются наиболее значимыми серологическими маркерами, включенными в классификационные критерии АФС [5]. Клиническая польза исследования других аФЛ, не входящих в классификационные критерии, продолжает обсуждаться [6, 7]. Необходимость их определения особенно важна у пациентов с тромбозом и/или акушерской патологией, у которых неоднократно исследование классических аФЛ было отрицательным [8]. Кроме того, для оценки риска тромбоза и осложнений беременности у больных с подозрением на АФС предлагается использовать не критерийные аФЛ, такие как антитела к протромбину (аПТ) и комплексу фосфатидилсерин/протромбин (анти-ФС/ПТ) [9, 10].

В 1990-е гг. было установлено, что истинными антигенными мишенями аФЛ являются не фосфолипиды как таковые,

а белки плазмы, связанные с анионной (необязательно фосфолипидной) поверхностью. Среди них описаны β_2 ГП₁ [11, 12], протромбин (ПТ) [13, 14], активированный белок С [15], белок S [15], аннексин V [16], кининогены с высокой и низкой молекулярной массой [17], окисленные липопротеины низкой плотности [18], активатор тканевого плазминогена [19, 20], фактор свертывания XII [21], С4-компонент комплемента [22], фактор комплемента Н и фактор свертывания VII/VIIA [23]. Поскольку большинство из этих белков участвуют в регуляции свертывания крови, антитела, снижающие их концентрацию в плазме или препятствующие функционированию, могут вызвать дисбаланс между про- и антикоагулянтными системами. Этим отчасти объясняется повышенный риск тромбоза у пациентов с аФЛ. Наиболее частыми и изученными аФЛ являются аКЛ, анти- β_2 -ГП₁ и аПТ. Был опубликован ряд интересных обзоров об их иммунологических и функциональных свойствах [13, 24].

Фактор свертывания II, или ПТ, присутствует в крови в большом количестве (концентрация — 0,1 мг/мл, период полураспада — около 60 ч) [25, 26]. На предпоследнем этапе каскада свертывания ПТ протеолитически превращается в активную протеазу (тромбин) с помощью протромбиназного комплекса, включающего протеазный фактор Ха и кофактор Va, собранный на фосфолипидной мембране тромбоцитов в присутствии ионов кальция. ПТ — витамин К-зависимый проэнзим, синтезирующийся в печени в виде неактивного зимогена, который проявляет прокоагулянтную активность через протромбиназный комплекс, вызывая превращение фибриногена в фибрин [26].

В 1959 г. Е.А. Loeliger [27] впервые заметил, что ПТ может выступать в роли кофактора для «циркулирующего антикоагулянта» при гипопротромбинемии. Гипротромбинемия ассоциируется с кровоточивостью, тогда как при АФС на фоне удлинения фосфолипид-зависимых тестов свертывания наблюдаются тромбозы, что первоначально считалось парадоксальным явлением. Предполагалось, что аПТ играют роль в увеличении частичного тромбопластинового времени в присутствии ВА, и ассоциация ВА с гипопротромбинемией связывалась со склонностью к кровотечениям [28, 29]. После описания Е.А. Loeliger [27] первого клинического наблюдения появились исследования, в которых была продемонстрирована связь между наличием аПТ и клиническими проявлениями АФС [30–34]. Впоследствии было показано, что активность ВА частично зависит от количества ПТ [35], а аПТ не нейтрализуют коагулянтную активность ПТ *in vitro* [36].

В 1990 г. был разработан иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления и определения уровня аПТ. М.Л. Bertolaccini и соавт. [11] и Т. Atsumi и соавт. [12] отметили, что аПТ, связанные с активностью ВА или клиническими проявлениями АФС, обнаруживаются только тогда, когда ПТ фиксируется на облученных пластинах или в комплексе с анионными фосфолипидами, такими как фосфатидилсерин (ФС). Существует гипотеза, что выявление у пациентов только аПТ или анти-ФС/ПТ связано с различиями либо в их аффинности, либо в эпитопах, которые они идентифицируют [37, 38]. Результаты экспериментов показали, что эти антитела распознают различные эпитопы, но имеют сходную avidность [38, 39]. В то же время Р. Zigon и соавт. [40] отметили, что аПТ обладают диагностической специфичностью, аналогичной таковой анти-ФС/ПТ при АФС у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, но низкой чув-

ствительностью. Авторы пришли к выводу, что разница в чувствительности обусловлена тем, что анти-ФС/ПТ с низкой avidностью не обнаруживали аПТ методом ИФА, подтверждая представление о том, что различные типы антител различаются по avidности. Не исключено, что чувствительность и специфичность аПТ и анти-ФС/ПТ зависят от того, какие наборы реактивов используются: коммерческие или изготовленные в лаборатории.

Выявление ВА является наиболее сильным предиктором тромбоза при АФС, однако данный диагностический тест имеет ряд ограничений, таких как влияние антикоагулянтов и плохое межлабораторное согласование. У двух третей пациентов позитивность по ВА, по-видимому, обусловлена аПТ, обычно обнаруживаемыми методом ИФА. F. Pregnolato и соавт. [39] сообщили, что связывание ПТ с ФС повышает чувствительность твердофазного анализа аПТ. При тестировании анти-ФС/ПТ полуколичественным методом ИФА с применением тест-систем фирмы QUANTA Lite® у 80 пациентов с АФС частота позитивности составила 81,3%, тогда как при включении в анализ только ВА-положительных пациентов она увеличилась до 87,6%. При этом выявлена статистически значимая взаимосвязь анти-ФС/ПТ с ВА ($p=0,006$). Отмечено, что у пациентов с АФС и тромбозами уровень IgG анти-ФС/ПТ намного выше, чем у бессимптомных носителей аФЛ ($p=0,012$). Чтобы исключить возможную перекрестную реактивность анти- β_2 -ГП₁ с анти-ФС/ПТ были проверены два моноклональных антитела анти- β_2 -ГП₁ и аффинно очищенный поликлональный анти- β_2 -ГП₁, полученный из сыворотки пациента, который реагировал как против β_2 -ГП₁, так и против комплекса ФС/ПТ. Оказалось, что оба моноклональных антитела анти- β_2 -ГП₁ не проявляли реактивности против комплекса ФС/ПТ, как и аффинно очищенные поликлональные IgG анти- β_2 -ГП₁ не реагировали на антиген ФС/ПТ, сохраняя при этом свою активность анти- β_2 -ГП₁. Эти данные доказали, что анти-ФС/ПТ представляют собой определенную популяцию антител при АФС. Более того, связь между анти-ФС/ПТ, определяемыми методом ИФА, и ВА может способствовать их внедрению в качестве суррогатного теста для ВА, что особенно полезно для преодоления технических ограничений при проведении анализа.

В исследовании М. Chinnaraj и соавт. [14] было обнаружено, что некоторые анти-ФС/ПТ эффективно распознают ПТ в растворе после изменения конформации при воздействии фрагмента I ПТ на растворитель. Кроме того, идентифицированы и охарактеризованы две ранее неизвестные субпопуляции анти-ФС/ПТ: тип I и тип II, использующие фрагмент I ПТ в разных эпитопах и имеющие разнообразные механизмы взаимодействия. Тип I нацелен на разрывный эпитоп, зависящий от плотности, в то время как тип II задействует C-концевую часть Gla-домена ПТ, которая остается доступной для связывания даже тогда, когда он связан с фосфолипидами. На основании полученных данных пациенты с АФС, положительные по анти-ФС/ПТ, были разделены на две группы (А и В) в соответствии с профилем аутоантител. В группу А вошли больные в основном с антителами I типа, тогда как в группу В — с антителами как I, так и II типа. Было подчеркнуто, что результаты исследования дают надежду на лучшее понимание гетерогенности антител к ПТ и их взаимосвязи с тромбозом по типу механизма распознавания антигена — аутоантитела при АФС [14, 25].

Связь между АФС и аПТ, обнаруживаемыми как позитивность либо по аПТ, либо по анти-ФС/ПТ, была оценена в ряде работ, в которых были получены противоречивые результаты [30–32]. Данные собственного исследования, основанного на изучении аПТ у 56 пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и АФС, из которых 6 были позитивны по IgG-аПТ, показали, что, несмотря на отсутствие значимых различий в частоте тромбозов, относительный риск их развития увеличивался в 5,6 раза при высоких уровнях IgG-аПТ по сравнению с низкими уровнями этих антител (95% доверительный интервал, ДИ 1,1–27,8) [41]. В то же время, по данным опубликованного в 2003 г. метаанализа, не обнаружено связи между аПТ и риском тромбоза [33], тогда как в более позднем систематическом обзоре отмечено, что аПТ и анти-ФС/ПТ являются факторами риска тромботических событий [34]. Обзор, выполненный S. Sciascia и соавт. [34], включал 7 исследований, в которых напрямую сравнивались аПТ и анти-ФС/ПТ, а также данные 38 работ, основанных на обследовании более чем 7000 пациентов и лиц контрольных групп, в которых анализировались аПТ, и еще 10 исследований, касавшихся изучения анти-ФС/ПТ. Риск тромбоза увеличивался при наличии аПТ (отношение шансов, ОШ 2,3; 95% ДИ 1,72–3,5). В то же время позитивные уровни анти-ФС/ПТ являлись более сильным фактором риска как артериального, так венозного тромбоза, чем аПТ (ОШ 5,11; 95% ДИ 4,2–6,3 и ОШ 1,82; 95% ДИ 1,44–2,75 соответственно). В заключение было подчеркнуто, что рутинное исследование уровня анти-ФС/ПТ (но не аПТ) может быть полезным для определения тромботического риска у пациентов с предшествующим тромбозом и/или СКВ. Включение этих антител в качестве лабораторных критериев АФС, несомненно, должно быть изучено дополнительно.

В двух проспективных исследованиях продемонстрировано, что наличие аПТ является предиктором первого или повторного тромбоза у пациентов с аФЛ [37, 42]. Помимо этого, было отмечено, что у лиц с устойчиво позитивными аКЛ и ВА более высокий риск тромбоэмболических осложнений ассоциировался с комбинацией аПТ и ВА [37], а IgG-аПТ при СКВ – с предикторами тромботических осложнений [42]. N. Bizzaro и соавт. [42] в течение 15-летнего наблюдения выявили тромбоз у 14 из 101 пациента, в том числе венозный – у 9 и артериальный – у 5. IgG- и/или IgM-аПТ, анти-β₂-ГП₁, аКЛ и ВА были обнаружены в 10, 9, 7 и 9 случаях соответственно. Чувствительность и специфичность аПТ в отношении развития тромбоза составили 71,4 и 78,2%, аКЛ – 50 и 71,3%, анти-β₂-ГП₁ – 64,3 и 75,8% и ВА – 64,3 и 80,4% соответственно. Для каждого теста была определена позитивная и отрицательная предсказательная ценность, которая для аПТ равнялась 34,5 и 94,4%, для аКЛ – 21,9 и 89,9%, для анти-β₂-ГП₁ – 31 и 93% и для ВА – 34,6 и 93,3% соответственно. Пятилетняя выживаемость наблюдалась у 90% пациентов без тромбоза, а 10- и 15-летняя – у 85,8%. Риск тромбоза возрастал с увеличением числа положительных тестов на аФЛ. Хотя ранее было отмечено, что тройная позитивность по аФЛ (аКЛ, анти-β₂-ГП₁, ВА) ассоциируется с высоким риском возникновения тромбоза [43], результаты исследования показали, что при позитивности четырех тестов на аФЛ риск тромбоза был в 30 раз выше, чем при отсутствии этих антител.

Клиническая значимость анти-ФС/ПТ в диагностике АФС отмечена рядом исследователей [12, 44, 45]. Так, T. Atsumi и соавт. [12] показали, что выявление анти-ФС/ПТ при си-

стемном аутоиммунном заболевании увеличивает риск развития АФС в 3,6 раза. Кроме того, позитивность по анти-ФС/ПТ оказалась независимым фактором риска акушерских осложнений, особенно у пациенток с системными аутоиммунными заболеваниями [44]. Как IgG-, так и IgM-анти-ФС/ПТ ассоциировались с позитивностью по ВА, с венозным, но не артериальным тромбозом. Имеются единичные сообщения о связи анти-ФС/ПТ с артериальными тромбозами, в основном с ишемическими цереброваскулярными [46, 47], что, возможно, объясняется меньшей частотой при АФС артериальных тромбозов, чем венозных.

В работе M.T. Mullen и соавт. [46] в течение 48 ч с момента появления симптомов транзиторной ишемической атаки (ТИА) были исследованы классические аФЛ, включая аКЛ, анти-β₂-ГП₁, и более новые аФЛ, такие как анти-ФС/ПТ, антитела к доменам 1 и 4/5 анти-β₂-ГП₁. Первичным исходом считалась комбинация инсульта либо смерти в течение 90 дней или выявление инсульта с высоким риском смерти. Вторичными исходами были инсульт или смерть и наличие клинического/субклинического атеросклероза. За 4,5 года было зарегистрировано 167 больных. В 40 (25%) случаях обнаружена комбинированная конечная точка (развитие инсульта на фоне клинического/субклинического атеросклероза). Антитела были исследованы у 158 пациентов. Позитивность по IgG-анти-ФС/ПТ значимо ассоциировалась с инсультом/смертью (ОШ 16,3; 95% ДИ 2,3–116,7; p=0,005) и не была связана с комбинированной конечной точкой (ОШ 4,7; 95% ДИ 0,8–29,2; p=0,10). По данным многофакторного анализа, позитивность по IgG-анти-ФС/ПТ оставалась связанной с инсультом/смертью (ОШ 15,7; 95% ДИ 2,0–125,6; p=0,009). Ассоциации с другими аФЛ и клиническим исходом, а также с атеросклерозом не выявлено. Результаты исследования позволили сделать заключение, что, в отличие от других аФЛ, IgG-анти-ФС/ПТ независимо связаны с инсультом или смертью у пациентов с ТИА.

Еще в одной работе подтверждена важность определения анти-ФС/ПТ для верификации АФС. M.J. Sanfelippo и соавт. [47] исследовали анти-ФС/ПТ в 728 образцах сыворотки крови пациентов с подозрением на АФС, но не имевших аКЛ и анти-β₂-ГП₁. В 41 образце был выявлен повышенный уровень анти-ФС/ПТ. Тромботические события зарегистрированы у 11 из 22 пациентов, у которых были доступны для анализа истории болезни. У 6 из них также имелась позитивность по ВА. В целом эти данные подтверждают целесообразность исследования анти-ФС/ПТ у больных, негативных по классическим аФЛ, с целью улучшения диагностики АФС. Важность анти-ФС/ПТ как диагностического маркера АФС подтверждена S. Sciascia и соавт. [48], которые попытались установить профиль аФЛ, обеспечивающий наилучшую диагностическую точность. Тестирование 6 разновидностей аФЛ дало 23 возможные комбинации результатов. Профиль антител, включавший позитивность по ВА, анти-β₂-ГП₁, анти-ФС/ПТ, обеспечивал наилучшую диагностическую точность в случаях АФС в целом и отдельно для тромбоза и потери беременности: ОШ – 3,73 (95% ДИ 1,82–5,38); ОШ – 3,75 (95% ДИ 2,13–6,62) и ОШ – 4,82 (95% ДИ 2,17–10,72 соответственно), а также специфичность по сравнению с другими комбинациями антител, включая профиль классических аФЛ.

Модели прогнозирования риска осложнений все чаще применяются как в медицинских исследованиях, так и в

ОБЗОРЫ / REVIEWS

клинической практике [49]. Недавно были разработаны три балльные системы для количественной оценки вероятности развития тромбоза и акушерских осложнений при АФС, направленной на улучшение стратификации пациентов в соответствии с риском осложнений [50–52].

Две из этих шкал включают аПТ наряду с другими переменными, вычисляемыми при оценке риска тромбоза или акушерской патологии. К. Otomo и соавт. [51] разработали счет аФЛ (APL-Score, APL-S) для количественной оценки риска тромботических осложнений. Алгоритм был создан на основе нескольких анализов аФЛ, при этом каждому анализу присваивался определенный балл, взвешенный по относительному риску наличия клинических проявлений АФС. И хотя APL-S проявил себя как полезный количественный показатель для диагностики АФС и прогностический маркер тромбоза, он не учитывал традиционные факторы риска тромбоза в дополнение к профилю аФЛ и не оценивал риск потери беременности, которая является клиническим проявлением АФС. S. Sciascia и соавт. [52] провели независимую проверку счета аФЛ и доказали, что APL-S коррелирует с анамнезом тромбоза или потерей беременности и тем самым является подходящим количественным маркером АФС [53]. При этом авторы предложили альтернативную оценку, основанную на комбинации независимых факторов риска тромбоза и потери беременности, — глобальную оценку АФС (Global Antiphospholipid Syndrome Score, GAPSS). Этот показатель не только учитывает профиль аФЛ (по критериям АФС [5] и некритериальные аФЛ [48]), но и включает обычные факторы сердечно-сосудистого риска и профиль аутоиммунных антител (см. таблицу).

Было установлено, что позитивность по анти-ФС/ПТ является важной переменной шкалы GAPSS, которая учитывает большое количество факторов, включая профиль аФЛ, обычные факторы сердечно-сосудистого риска, профиль

Шкала оценки активности АФС – GAPSS

APS activity rating scale – Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS)

Признак	Балл
Положительный результат теста на аКЛ IgG или IgM	5
Положительный результат теста на анти-β ₂ -ГП ₁ IgG или IgM	4
Положительный результат теста на ВА	4
Положительный результат теста на анти-ФС/ПТ IgG или IgM	3
Гиперлипидемия	3
Артериальная гипертензия	1

аутоиммунных антител и использование препаратов для профилактики тромбоза [38]. GAPSS может быть рассчитана для каждого пациента путем добавления баллов, соответствующих различным факторам риска. Значения GAPSS ≥10 продемонстрировали наилучшую диагностическую точность по сравнению с другими пороговыми значениями.

В заключение следует отметить, что в диагностике АФС остаются трудности, поскольку существует большое количество других причин тромбоза, не связанных с аутоиммунными нарушениями, и патологии беременности, приводящих к ее потере. Несвоевременное выявление АФС может иметь негативные последствия, но пропущенный диагноз способен обусловить более тяжелый исход. В связи с этим цель исследований клинического значения различных аутоантител состоит в том, чтобы разработать и стандартизировать наиболее полную, чувствительную, специфичную, надежную и экономически эффективную панель тестов аФЛ, которые в идеале будут выявлять только клинически значимые антитела. Определение анти-ФС/ПТ обеспечивает сопоставимую чувствительность с аКЛ со значительным перекрестом с ВА, что может способствовать диагностике и лечению АФС и связанных с ними расстройств.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о необходимости дальнейшего исследования анти-ФС/ПТ с целью улучшения диагностики АФС, а также разработки шкал стратификации риска развития его осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ruiz-Iratorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010 Oct 30;376(9751):1498–509. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60709-X
- Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС и др. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020;(4):4–21. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Nurbaeva KS, et al. Antiphospholipid syndrome: diagnosis, mechanism of development, therapy issues. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2020;(4):4–21. (In Russ.)].
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):1033–44. doi: 10.1056/NEJMra1112830.
- Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Монография. Москва: Литтера; 2004. С. 36. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom. Monografiya* [Antiphospholipid Syndrome. Monograph]. Moscow: Littera; 2004. P. 36].
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- Bertolaccini ML. Antibodies to prothrombin. *Lupus*. 2012 Jun;21(7):729–31. doi: 10.1177/0961203310397082.
- Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Лила АМ. Антифосфолипидные антитела и их клиническое значение. Тромбоз, гемостаз и реология. 2021;(2):4–15. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Lila AM. Antiphospholipid antibodies and their clinical significance. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2021;(2):4–15. (In Russ.)].
- Bertolaccini ML, Gomez S, Pareja JF, et al. Antiphospholipid antibody tests: spreading the net. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64(11):1639–43. doi: 10.1136/ard.2005.035824.
- Bertolaccini ML, Amengual O, Atsumi T, et al. 'Non-criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):191–205. doi: 10.1177/0961203310397082.
- Bradacova P, Slavik L, Ulehlova J, et al. Current Promising Biomarkers and Methods in the Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome: A Review. *Biomedicines*. 2021 Feb 8;9(2):166. doi: 10.3390/biomedicines9020166.
- Bertolaccini ML, Atsumi T, Koike T, et al. Antiprotease antibodies detected in two different assay systems. Prevalence and clinical

- cal significance in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost.* 2005 Feb;93(2):289-97. doi: 10.1160/TH04-06-0382.
12. Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, et al. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep;43(9):1982-93. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<1982::AID-ANR9>3.0.CO;2-2.
13. Galli M, Beretta G, Daldossi M, et al. Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost.* 1997 Mar;77(3):486-91.
14. Chinnaraj M, Planer W, Pengo V, Pozzi N. Discovery and characterization of 2 novel subpopulations of aPS/PT antibodies in patients at high risk of thrombosis. *Blood Adv.* 2019 Jun 11;3(11):1738-49. doi: 10.1182/bloodadvances.2019030932.
15. Oosting JD, Derksen RH, Bobbink IW, et al. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood.* 1993 May 15;81(10):2618-25.
16. Matsuda J, Saitoh N, Gohchi K, et al. Anti-annexin V antibody in systemic lupus erythematosus patients with lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibody. *Am J Hematol.* 1994 Sep;47(1):5-8. doi: 10.1002/ajh.2830470112.
17. Sugi T, McIntyre JA. Autoantibodies to phosphatidylethanolamine (PE) recognize a kininogen-PE complex. *Blood.* 1995 Oct 15;86(8):3083-9.
18. Vaarala O, Alfthan G, Jauhainen M, et al. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1993 Apr 10;341(8850):923-5. doi: 10.1016/0140-6736(93)91213-6.
19. Cugno M, Dominguez M, Cabibbe M, et al. Antibodies to tissue-type plasminogen activator in plasma from patients with primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2000 Mar;108(4):871-5. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.01948.x.
20. Острыкова ЕВ, Решетняк ТМ, Айсина РБ, и др. Уровни плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа при антифосфолипидном синдроме. Терапевтический архив. 2012;84(5):50-7. [Ostryakova EV, Reshetnyak TM, Aisina RB, et al. Levels of plasminogen and plasminogen activator inhibitor type 1 in antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii arkhiv.* 2012;84(5):50-7. (In Russ.)].
21. Jones DW, Gallimore MJ, MacKie IJ, et al. Reduced factor XII levels in patients with the antiphospholipid syndrome are associated with antibodies to factor XII. *Br J Haematol.* 2000 Sep;110(3):721-6. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02251.x.
22. Rampazzo P, Biasiolo A, Garin J, et al. Some patients with antiphospholipid syndrome express hitherto undescribed antibodies to cardiolipin-binding proteins. *Thromb Haemost.* 2001 Jan;85(1):57-62.
23. Bidot CJ, Jy W, Horstman LL, et al. Factor VII/VIIa: a new antigen in the anti-phospholipid antibody syndrome. *Br J Haematol.* 2003 Feb;120(4):618-26. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04161.x.
24. Arnout J. Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2001 Jul;86(1):83-91.
25. Chinnaraj M, Pengo V, Pozzi N. A Novel ELISA Assay for the Detection of Anti-Prothrombin Antibodies in Antiphospholipid Syndrome Patients at High Risk of Thrombosis. *Front Immunol.* 2021 Sep 8;12:741589. doi: 10.3389/fimmu.2021.741589.
26. Решетняк ВИ, Журавель СВ, Кузнецова НК и др. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). Общая реаниматология. 2018;14(5):58-84. [Reshetnyak VI, Zhuravel' SV, Kuznetsova NK, et al. The Hemostasis System in Normal and Transplantation (Review). *Obshchaya reanimatologiya.* 2018;14(5):58-84. (In Russ.)].
27. Loeliger EA. Prothrombin as cofactor for circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus? *Thromb Diath Haemorrh.* 1959;(3):237-56.
28. Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, et al. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood.* 1983 Apr;61(4):684-92.
29. Fujiwara K, Shimizu J, Tsukahara H, Shimada A. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and immunoglobulin-A vasculitis: a report of Japanese sibling cases and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2019 Oct;39(10):1811-9. doi: 10.1007/s00296-019-04404-7.
30. Pengo V, Denas G, Bison E, et al; Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). Prevalence and significance of anti-prothrombin (aPT) antibodies in patients with Lupus Anticoagulant (LA). *Thromb Res.* 2010 Aug;126(2):150-3. doi: 10.1016/j.thromres.2010.05.018.
31. Pengo V, Biasiolo A, Brocco T, et al. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins in patients with thrombosis and phospholipid-reactive antibodies. *Thromb Haemost.* 1996 May;75(5):721-4.
32. McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev.* 2020 Jan;39:100610. doi: 10.1016/j.blre.2019.100610.
33. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2003 Oct 15;102(8):2717-23. doi: 10.1182/blood-2002-11-3334.
34. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2014 Feb;111(2):354-64. doi: 10.1160/TH13-06-0509.
35. Permpikul P, Rao LV, Rapaport SI. Functional and binding studies of the roles of prothrombin and beta 2-glycoprotein I in the expression of lupus anticoagulant activity. *Blood.* 1994 May 15;83(10):2878-92.
36. Fleck RA, Rapaport SI, Rao LV. Anti-prothrombin antibodies and the lupus anticoagulant. *Blood.* 1988 Aug;72(2):512-9.
37. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, et al. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005 Jun;3(6):1231-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01295.x.
38. Bardin N, Alessi MC, Dignat-George F, et al. Does the anti-prothrombin antibodies measurement provide additional information in patients with thrombosis? *Immunobiology.* 2007;212(7):557-65. doi: 10.1016/j.imbio.2007.02.001.
39. Pregnolato F, Chighizola CB, Encabo S, et al. Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies: an additional diagnostic marker for APS? *Immunol Res.* 2013 Jul;56(2-3):432-8. doi: 10.1007/s12026-013-8421-z.
40. Zigon P, Cucnik S, Ambrohi A, et al. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex as an additional diagnostic marker of APS? *Lupus.* 2012 Jun;21(7):790-2. doi: 10.1177/0961203312444173.
41. Kondratieva L, Reshetnyak T, Alexandrova E, Novikov A, Lipatova N, Dobrovolskiy A, Nasonov E. The level of protrombin and antiprotrombin antibodies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006;65:67.
42. Bizzaro N, Ghirardello A, Zampieri S, et al. Anti-prothrombin antibodies predict thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a 15-year longitudinal study. *J Thromb Haemost.* 2007 Jun;5(6):1158-64. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02532.x.
43. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2005 Jun;93(6):1147-52. doi: 10.1160/TH04-12-0839.
44. Zigon P, Cucnik S, Ambrohi A, et al. Detection of antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies and their potential diagnostic value. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:724592. doi: 10.1155/2013/724592.
45. Tselios K, Sarantopoulos A, Gkoukoulas I, Boura P. The role of anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies in thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus patients. *Front Neurol.* 2013 Jun 4;4:66. doi: 10.3389/fneur.2013.00066.
46. Mullen MT, Messe SR, Kasner SE, et al. Anti-Phosphatidylserine-Prothrombin Antibodies are Associated with Outcome in a TIA

- Cohort. *Front Neurol*. 2012 Sep 28;3:137. doi: 10.3389/fneur.2012.00137.
47. Sanfelippo MJ, Joshi A, Schwartz S, et al. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex in suspected antiphospholipid syndrome in the absence of antibodies to cardiolipin or Beta-2-glycoprotein I. *Lupus*. 2013 Nov;22(13):1349-52. doi: 10.1177/0961203313497120.
48. Sciascia S, Murru V, Sanna G, et al. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities. *J Thromb Haemost*. 2012 Dec;10(12):2512-8. doi: 10.1111/jth.12014.
49. Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JP. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2345-52. doi: 10.1001/jama.2009.1757.
50. Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, et al. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1517-8. doi: 10.1136/ard.2010.145177.
51. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum*. 2012 Feb;64(2):504-12. doi: 10.1002/art.33340.
52. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Aug;52(8):1397-403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388.
53. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA. Independent validation of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):142-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201985.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.02.2022/27.03.2022/1.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования №1021051402790-6.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №1021051402790-6.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Чельдиева Ф.А. <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Проблема длительного контроля боли при хронических ревматических заболеваниях

Полищук Е.Ю., Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Боль является одним из основных симптомов и наиболее тягостным проявлением ревматических заболеваний (РЗ). В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются для симптоматического лечения РЗ в реальной клинической практике, однако эффективность и переносимость их продолжительного приема остаются недостаточно изученными. Многие пациенты с РЗ нуждаются в длительном использовании НПВП. При этом следует учитывать наличие коморбидной патологии и факторов риска развития лекарственных осложнений, поэтому выбор НПВП должен основываться прежде всего на соображениях безопасности пациента. Ацеклофенак (Аэртал®) обладает выраженным анальгетическим потенциалом и хорошим профилем безопасности, что позволяет рекомендовать его для длительного приема.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; длительный прием; ацеклофенак (Аэртал®); эффективность; безопасность.

Контакты: Елена Юрьевна Полищук; dr.pogozheva@gmail.com

Для ссылки: Полищук ЕЮ, Каратеев АЕ. Проблема длительного контроля боли при хронических ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2022;16(2):87–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-87-91

The problem of long-term pain control in chronic rheumatic diseases

Polishchuk E. Yu., Karateev A. E.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia*

Pain is one of the main symptoms and the most distressing manifestation of rheumatic diseases (RD). Currently, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used for the symptomatic treatment of RD in real clinical practice, but the effectiveness and tolerability of their long-term use remain insufficiently studied. Many patients with RD require long-term use of NSAIDs. In this case, the presence of comorbid pathology and risk factors for the development of drug complications should be taken into consideration, so the choice of NSAIDs should be based primarily on considerations of patient safety. Aceclofenac (Aertal®) has a pronounced analgesic potential and a good safety profile, which allows us to recommend it for long-term use.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs; long-term use; aceclofenac (Aertal®); efficiency; safety.

Contact: Elena Yurievna Polishchuk; dr.pogozheva@gmail.com

For reference: Polishchuk EYu, Karateev AE. The problem of long-term pain control in chronic rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(2):87–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-87-91

Боль — один из основных симптомов и наиболее тягостное проявление ревматических заболеваний (РЗ). В последние десятилетия внедрение в широкую клиническую практику препаратов, способных оказывать влияние на патогенез и замедлять прогрессирование болезни, таких как синтетические базисные противовоспалительные препараты (СБПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), таргетные СБПВП (ингибиторы Янус-киназы), позволило добиться значительных успехов в терапии многих РЗ. Однако, несмотря на применение самых современных лечебных стратегий, у значительной части пациентов сохраняется боль, требующая назначения симптоматических анальгетических средств [1].

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются для симптоматического лечения РЗ в реальной клинической практике. Противовоспалительное и обезболивающее действие НПВП реализуется за счет подавления циклооксигеназы (ЦОГ) и

последующего биосинтеза простагландинов. В то же время блокада ЦОГ связана с развитием многих побочных эффектов, что делает применение этих препаратов, особенно у пациентов с коморбидностью, весьма непростой задачей. Между тем в некоторых клинических ситуациях длительное непрерывное использование НПВП обеспечивает лучший контроль за симптомами заболевания, чем прием в режиме «по требованию» [1].

При ревматоидном артрите (РА) НПВП назначаются в качестве симптоматического обезболивающего средства в составе комплексной терапии. Анализ когортных исследований показал, что более 40% пациентов с РА нуждаются в приеме НПВП, несмотря на регулярный прием СБПВП. Так, по данным национального регистра Германии, из 54 896 больных с впервые диагностированным РА в течение 1-го года болезни БПВП и ГИБП получали лишь 44%, при этом потребность в НПВП составляла 63,5%. В течение 3-го года

болезни базисная противовоспалительная терапия проводилась 54% больным, а 40% продолжали прием НПВП [2]. Сходные результаты были продемонстрированы Австралийской ассоциацией ревматологов (Australian Rheumatology Association Database, ARAD): из 3225 пациентов с РА у 43,6% сохранялась необходимость в лечении НПВП, хотя 75,1% получали БПВП, а 55,9% — ГИБП [3]. Американская программа TRICARE также показала, что 42,2% больных с недавно выявленным РА нуждались в приеме НПВП [4].

Большой интерес представляют данные S.S.R. Crossfield и соавт. [5], которые изучали изменения в подходах к фармакотерапии РА за 20 лет с целью определения влияния современной стратегии ведения пациентов с РА «Лечение до достижения цели», предполагающей как можно более раннее назначение БПВП и жесткий мониторинг активности заболевания, на использование дополнительной анальгетической терапии. Среди включенных в исследование больных с впервые установленным диагнозом РА 6604 (16,5%) наблюдались в течение 10 лет и 1460 (3,0%) — 15 лет. Доля пациентов, которым длительно назначались сБПВП, существенно не менялась: 54,4 и 51,6% на 1-м и 15-м году болезни соответственно. Частота назначения глюкокортикоидов снизилась с 22,2 до 16,9%, а НПВП — с 41,2 до 28,4%. Резюмируя результаты представленных работ, нужно отметить, что современная стратегия ведения пациентов с РА позволила в определенной степени уменьшить потребность в симптоматической анальгетической терапии, но у значительной части больных необходимость в дополнительном обезболивании сохранялась длительное время. Эффективность НПВП для контроля боли при РА была продемонстрирована как в рандомизированных контролируемых (РКИ), так и в открытых наблюдательных исследованиях. Собственные данные также подтверждают, что включение НПВП в состав комплексной терапии РА позволяет успешно контролировать симптомы у большинства пациентов с низкой и умеренной активностью заболевания [6].

При остеоартрите (ОА) НПВП являются основным методом фармакотерапии. Согласно современным рекомендациям Ассоциации ревматологов России и зарубежных сообществ, препараты данной группы следует применять в минимально эффективной дозе в течение наиболее короткого времени [7]. Однако ОА — хроническое прогрессирующее заболевание, которое отличается большой вариабельностью как клинических проявлений, так и течения. У 20% больных ОА на протяжении многих лет сохраняется интенсивная боль и прогрессируют функциональные нарушения [8], что может потребовать более длительного приема НПВП.

Долгосрочная эффективность НПВП при ОА изучена в нескольких РКИ, в которых для сравнения использовались плацебо и симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA). Так, S.P. Curtis и соавт. [9] в течение 52 нед лечения 617 больных гонартрозом наблюдали сохранение значительной клинической эффективности НПВП. В целом терапия хорошо переносилась, частота нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме селективного ингибитора ЦОГ2 составила 13,1–14,7% и неселективного НПВП — 22,5%. Сходные данные были получены в работе L.E. Dahlberg и соавт. [10], включившей 925 пациентов с ОА в возрасте 60 лет и старше. Эффективность селективного и неселективного НПВП в от-

ношении боли оказалась сопоставимой, при этом общая частота нежелательных явлений (НЯ) не превышала 27–31%. Сравнительный анализ эффективности и переносимости НПВП и SYSADOA в течение 2 лет наблюдения за больными ОА коленного сустава был проведен J.P. Pelletier и соавт. [11]. В исследовании участвовали 194 пациента, которые были распределены в соотношении 1:1 в группы, получавшие селективный ингибитор ЦОГ2 или SYSADOA. Заметное уменьшение выраженности симптомов ОА и воспалительных изменений в суставах по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) было отмечено в обеих группах. Профиль безопасности, включая сердечно-сосудистые осложнения, также был сопоставим [11]. Возможность длительного контроля боли при ОА с помощью регулярного приема НПВП показана и в других работах [12–14].

Особое место НПВП занимают в терапии анкилозирующего спондилита (АС). Согласно рекомендациям ведущих ревматических ассоциаций, пациентам с АС показано длительное применение НПВП до достижения клинической и лабораторной ремиссии [15–17]. Лечение этими препаратами позволяет контролировать клинические проявления АС, такие как боль и скованность, улучшать функциональное состояние пациентов, уменьшать выраженность воспалительных изменений в крестцово-подвздошных суставах по данным МРТ. Также имеются данные о влиянии НПВП на рентгенологическое прогрессирование заболевания, особенно на ранней стадии [18].

Таким образом, многие больные с РЗ нуждаются в длительном использовании НПВП. При этом следует учитывать наличие коморбидной патологии и факторов риска лекарственных осложнений, тогда как выбор НПВП должен основываться прежде всего на соображениях безопасности для пациента. Поэтому для длительного приема следует выбирать препараты с хорошим профилем переносимости. Одним из них является частично селективный ингибитор ЦОГ2 ацеклофенак (Аэртал®).

Длительная терапия ацеклофенаком при ОА изучалась в нескольких РКИ, в которых срок наблюдения за пациентами составлял 12 нед [19]. Было показано, что ацеклофенак в дозе 100 мг 2 раза в сутки имел схожую эффективность с диклофенаком, напроксеном и пироксикамом в отношении контроля боли и других симптомов заболевания.

Эффективность терапии ацеклофенаком у пациентов с АС оценена в трех РКИ. После 12 нед лечения у пациентов, получавших ацеклофенак или препараты сравнения (индометацин, напроксен и теноксикам), интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) значительно снизилась по сравнению с исходным уровнем. На фоне приема НПВП также отмечались значительное уменьшение продолжительности утренней скованности и улучшение подвижности позвоночника (модифицированный тест Шобера, боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника, экскурсия грудной клетки, расстояние затылок-стена). Существенных различий между группами не наблюдалось [19].

По данным РКИ, ацеклофенак продемонстрировал хорошие результаты в течение 24 нед лечения больных РА. Так, по анальгетическому эффекту ацеклофенак не отличался от диклофенака, кетопрофена и теноксикама и превосходил по этому параметру индометацин. Значительное уменьшение интенсивности боли наблюдалось с 15-го дня приема ацеклофенака, диклофенака и теноксикама. Терапия НПВП

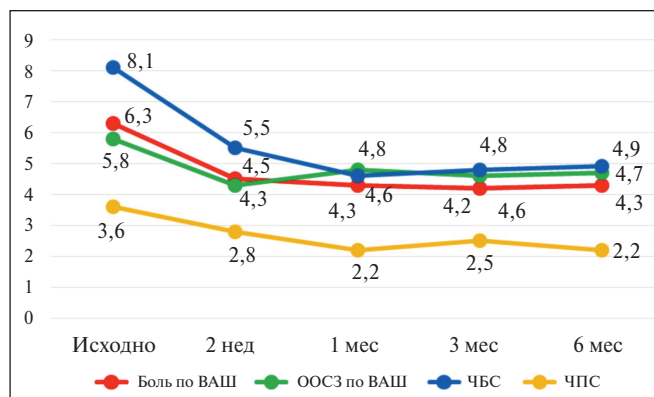


Рис. 1. Динамика клинических проявлений РА [6]
Fig. 1. Dynamics of clinical manifestations of RA [6]

также положительно влияла на продолжительность утренней скованности и силу сжатия кистей. Значительное снижение продолжительности утренней скованности зафиксировано к 15-му дню приема ацеклофенака, диклофенака и теноксикама, а значительное улучшение силы сжатия кистей — к 15-му и 30-му дню приема препаратов [19].

В приведенных работах переносимость ацеклофенака была лучше по сравнению с рядом других НПВП (напроксен, пироксикам, индометацин, кетопрофен) и аналогична таковой теноксикама. Кроме того, при анализе всех спонтанных побочных реакций, зарегистрированных в базе данных фармаконадзора Центра сотрудничества ВОЗ по международному мониторингу лекарственных препаратов, общее число НЯ, связанных с приемом ацеклофенака, было ниже (8,7; 95% доверительный интервал, ДИ 6,1–12,0), чем при использовании мелоксикама (24,8; 95% ДИ 23,1–26,6) и рофекоксиба (52,6; 95% ДИ 49,9–55,4) [19]. Эти результаты были подтверждены двумя метаанализами, причем первый из них показал, что при приеме ацеклофенака риск развития НЯ со стороны ЖКТ был на 31% ниже, чем при использовании диклофенака или пироксикама [20]. Во втором метаанализе среди оцениваемых НПВП ацеклофенак имел самый низкий (и незначительный) риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ [21]. Ацеклофенак продемонстрировал хорошую переносимость и со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, по данным масштабного популяционного исследования, являющегося частью европейского проекта SOS (Safety Of nonSteroidal antiinflammatory drugs), на фоне терапии ацеклофенаком риск развития инфаркта миокарда был минимальным (относительный риск 1,04; 95% ДИ 0,9–1,19) [22].

Российский опыт применения препарата Аэртал® подтвердил его хорошую эффективность и безопасность. По данным методического обзора российских исследований, включавшего 14 работ, выполненных с 2005 по 2016 г., с общим числом больных 4096 и длительностью наблюдения от 2 до 12 нед, было показано, что на фоне терапии ацеклофенаком боль уменьшилась в среднем на 52,9±15,9%, а число НР составило в среднем 3%. При этом в исследованиях с использованием активного контроля суммарное количество

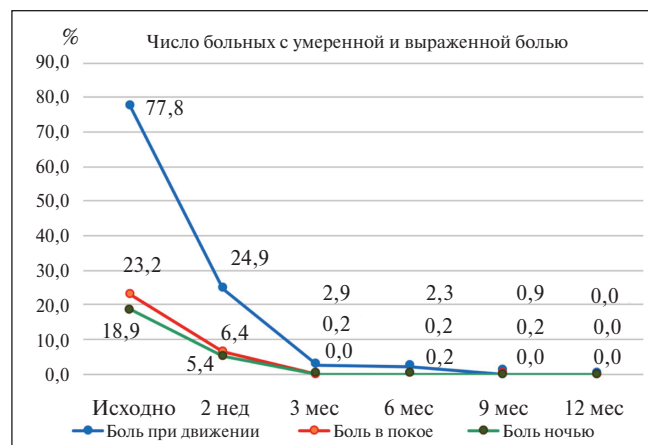


Рис. 2. Динамика выраженности боли у пациентов с ОА [24]
Fig. 2. Dynamics of pain severity in patients with OA [24]

НЯ в среднем равнялось 8,8% для ацеклофенака и 20,2% для препаратов группы сравнения (диклофенак, нимесулид, мелоксикам, парацетамол) [23].

Эффективность и переносимость длительного использования Аэртала® для контроля боли у пациентов с РЗ изучалась в открытых наблюдательных исследованиях, являющихся частью проекта АЭЛИТА (Аналгезия: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма) [6, 24]. Согласно полученным данным, применение ацеклофенака в комплексной терапии РА позволило успешно контролировать боль у большинства пациентов с низкой и умеренной активностью заболевания. На фоне длительного приема НПВП, регулярно или в режиме «по требованию», отмечались значимое уменьшение интенсивности боли, а также числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, улучшение оценки общего состояния здоровья (ООСЗ; рис. 1, 2). При этом у большинства пациентов в течение последующих 6 мес наблюдения сохранялась положительная динамика по индексу DAS28 [6].

В работе, посвященной терапии ОА, длительный прием ацеклофенака позволил успешно контролировать основные симптомы болезни. Средняя выраженность боли на момент включения в исследование и в динамике через 2 нед, 3, 6, 9 и 12 мес составила 6,5±1,2; 4,8±1,4; 3,2±1,4; 2,6±1,4; 2,2±1,1 и 1,4±1,1 см по ВАШ соответственно ($p<0.05$). Количество пациентов с сильной болью (≥ 6 см по ВАШ) уменьшилось с 77,8 до 24,9; 2,9; 2,3; 0,9 и 0%, тогда как число пациентов с уменьшением боли $\geq 50\%$ составило 12,0; 65,1; 81,0; 88,5 и 84,0%, а количество больных, продолжавших лечение — 100; 80,2; 79,4; 75,1 и 53,3% соответственно. Серьезных осложнений, связанных с приемом препарата, не зарегистрировано [24]. Эта работа показала, что в реальной клинической практике более половины пациентов (53,3%) с ОА нуждаются в длительном приеме НПВП. Терапия ацеклофенаком способствовала значительному уменьшению выраженности боли и сохранению данного эффекта в течение всего срока наблюдения.

Таким образом, длительное применение НПВП при многих РЗ позволяет успешно контролировать боль на приемлемом для пациентов уровне. При длительном использовании ацек-

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте: mj.ima-press.net

лофенак (Аэртал®) продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость. По данным РКИ, у больных с ОА, АС и РА ацеклофенак был по меньшей мере столь же эффективен, как и диклофенак, напроксен, пироксикам, ин-

дометацин, теноксикам и кетопрофен, в отношении уменьшения боли и/или улучшения функциональных возможностей и обладал лучшей переносимостью со стороны ЖКТ, чем другие НПВП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.].
2. Steffen A, Holstiege J, Klimke K, et al. Patterns of the initiation of disease-modifying antirheumatic drugs in incident rheumatoid arthritis: a German perspective based on nationwide ambulatory drug prescription data. *Rheumatol Int*. 2018 Nov;38(11):2111-20. doi: 10.1007/s00296-018-4161-7. Epub 2018 Oct 10.
3. Black RJ, Richards B, Lester S, et al. Factors associated with commencing and ceasing opioid therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):351-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.003
4. Kimsey L, Weissman JS, Patel A, et al. Delay in initiation of DMARD or anti-inflammatory therapy in patients newly diagnosed with rheumatoid arthritis: An analysis of United States Military Health System TRICARE beneficiaries. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr;48(5):821-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.003.
5. Crossfield SSR, Buch MH, Baxter P, Kingsbury SR, Pujades-Rodriguez M, Conaghan PG. Changes in the pharmacological management of rheumatoid arthritis over two decades. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Sep 1; 60(9):4141-51. doi: 10.1093/rheumatology/keaa892.
6. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН и др. Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет эффективно контролировать боль и общее самочувствие у пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2021;15(2):57-63. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, et al. Regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs can effectively control pain and global health in patients with moderate activity of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):57-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-57-63.
7. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. 2019;(3):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis taking into account the updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(3):48-52. (In Russ.)].
8. Collins JE, Katz JN, Dervan EE, Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 May;22(5): 622-30. doi: 10.1016/j.joca.2014.03.009. Epub 2014 Mar 21.
9. Curtis SP, Bockow B, Fisher C, et al. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: a double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489]. *BMC Musculoskelet Disord*. 2005 Dec 1;6:58. doi: 10.1186/1471-2474-6-58.
10. Dahlberg LE, Holme I, Høye K, Ringertz B. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. Mar-Apr 2009;38(2):133-43. doi: 10.1080/03009740802419065.
11. Pelletier JP, Raynauld JP, Beaulieu AD, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Nov 3;18(1):256. doi: 10.1186/s13075-016-1149-0.
12. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7): 945-51. doi: 10.1136/ard.2006.059162. Epub 2006 Dec 1.
13. Langdon CG, Moran DG, Jamieson V, et al. A multicentre study of tenoxicam for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis in general practice. *J Int Med Res*. Nov-Dec 1990;18(6):489-96. doi: 10.1177/030006059001800607.
14. Schattenkirchner M. Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1991; 91:27-36. doi: 10.3109/03009749109096948.
15. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА, и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5): 474-84. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and genetically engineered biological drugs for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Expert Group on the study of spondyloarthritis at the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(5): 474-84. (In Russ.)].
16. Van der Heijde D, Ramiro S, Landew R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun; 76(6): 978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
17. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Oct; 71(10): 1285-99. doi: 10.1002/acr.24025.
18. Эрдес ШФ. Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита / анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2021; 15(2):94-105. [Erdes ShF. Recent advances and prospects of axial spondyloarthritis / ankylosing spondylitis treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):94-105. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-94-105
19. Iolascon G, Giménez S, Mogyorosi D. A Review of Aceclofenac: Analgesic and Anti-Inflammatory Effects on Musculoskeletal Disorders. *J Pain Res*. 2021 Nov 30;14:3651-63. doi: 10.2147/JPR.S326101. eCollection 2021.
20. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):11-8. doi: 10.5152/eurj-rheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
21. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingari B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1; 35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
22. Masclee GMC, Straatman H, Arfi A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-

control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018.

23. Каратеев АЕ, Цуркан АВ. Ацеклофенас: опыт российских исследований. Современная ревматология. 2017;11(4):89-94.

[Karateev AE, Tsurkan AV. Aceclofenac: the experience of Russian research. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89-94. (In Russ.)].

doi:10.14412/1996-7012-2017-4-89-94.

24. Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Филатова ЕС и др. Длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов для контроля боли у пациентов с остеоартритом: результаты 12-месячного наблюдательного исследования АЭЛИТА (Аналгезия: Эффективное Лечение с использованием Терапевтического Алгоритма). Современная ревматология. 2021;15(6):84-90.

[Karateev AE, Polishchuk EYu, Filatova ES, et al. Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain control in patients with osteoarthritis: results of the 12-month observational study AELITA (Analgesia: Effective Treatment Using The Therapeutic Algorithm). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):84-90. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-84-90

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

7.02.2022/25.03.2022/27.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Гедеон Рихтер Фарма». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Gedeon Richter Pharma. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Полищук Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Анализ механизмов развития нейроревматологических последствий COVID-19 и возможности их фармакологической коррекции

Сарвилина И.В.¹, Ли́ла А.М.^{2,3}, Громова О.А.⁴, Торшин И.Ю.⁴,
Шавловская О.А.⁵, Таскина Е.А.²

¹ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

⁴Институт фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ⁵АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва

¹Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 42;

⁵Россия, 105062, Москва, Фурманский переулок, 8/2

Представлен обзор клинических и экспериментальных исследований, посвященных патогенезу нейроревматологических осложнений (НРО) при COVID-19. Проанализировано влияние системного гипервоспаления, вызванного нарушением врожденного иммунитета, на функционирование нейроваскулярного эндотелия и гематоэнцефалического барьера, активацию сигнальных путей врожденного иммунитета и параинфекционного аутоиммунитета в центральной нервной системе. Показано, что гипервоспаление способствует развитию НРО COVID-19. Рассмотрена потенциальная терапевтическая эффективность лекарственных препаратов, в том числе на основе хондроитина сульфата, которые могут использоваться для профилактики и лечения НРО COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; нейроревматологические осложнения; терапия.

Контакты: Ирина Владиславовна Сарвилина; isarvilina@mail.ru

Для ссылки: Сарвилина ИВ, Ли́ла АМ, Громова ОА и др. Анализ механизмов развития нейроревматологических последствий COVID-19 и возможности их фармакологической коррекции. Современная ревматология. 2022;16(2):92–98. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-92-98

Analysis of the mechanisms of development of neurorheumatological consequences of COVID-19 and the possibility of their pharmacological correction

Sarvilina I.V.¹, Lila A.M.^{2,3}, Gromova O.A.⁴, Torshin I.Yu.⁴, Shavlovskaya O.A.⁵, Taskina E.A.²

¹Medical Center «Novomeditcina», Rostov-on-Don; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow;

⁴Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Control», Moscow;

⁵International University of Restorative Medicine, Moscow

¹74, Socialisticheskaya street, Rostov-on-Don 344002, Russia; ²34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia; ⁴42, Vavilov street, Moscow 119333, Russia;

⁵8/2 Furmann side street, Moscow 105062, Russia

We present the review of clinical and experimental studies on the pathogenesis of neurorheumatological complications (NRC) in COVID-19. The influence of systemic hyperinflammation caused by impaired innate immunity on the functioning of the neurovascular endothelium and the blood-brain barrier, activation of signaling pathways of innate immunity and parainfectious autoimmunity in the central nervous system were analyzed. Hyperinflammation has been shown to contribute to the development of NRC in COVID-19. The potential therapeutic efficacy of drugs, including those based on chondroitin sulfate, which can be used for the prevention and treatment of NRC in COVID-19, is considered.

Keywords: COVID-19; neurorheumatological complications; therapy.

Contact: Irina Vladislavovna Sarvilina; isarvilina@mail.ru

For reference: Sarvilina IV, Lila AM, Gromova OA, et al. Analysis of the mechanisms of development of neurorheumatological consequences of COVID-19 and the possibility of their pharmacological correction. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(2):92–98. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-92-98

Нейроревматология, или неврология ревматических заболеваний (РЗ), — новое направление биомедицинских исследований. Распознавание неврологических проявлений системных РЗ — системной красной волчанки (СКВ) ревматоидного артрита и др., — а также некоторых изолированных аутоиммунных неврологических заболеваний — синдрома Гийена—Барре (СГБ), лейкоэнцефалитов и др. — может вызывать значительные затруднения. Выделение конкретных неврологических синдромов, часто ассоциированных с РЗ или специфическими аутоиммунными заболеваниями, будет способствовать улучшению их диагностики. Необходимость формирования данного научного направления обоснована вовлечением в патогенез РЗ многих систем органов [2]. При этом неврологические синдромы включены в классификационные критерии системных васкулитов, СКВ и ряда других РЗ, они также учитываются при определении активности СКВ. В российской научной литературе термин «нейроревматология» появился в 2005 г. [2, 3], зарубежными авторами он стал использоваться лишь в 2020–2021 гг. [4–6] на фоне пандемии COVID-19.

Коронавирусная инфекция характеризуется выраженной полиорганной патологией, в том числе поражением суставов [7]. Ее клинические проявления — непрекращающаяся лихорадка, гипоксическая дыхательная недостаточность и системные осложнения (поражение желудочно-кишечного тракта, почек, сердца и печени), энцефалопатия и тромботические явления. Гипоксические респираторные симптомы могут быстро прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома и вторичного гемофагоцитарного лимфоцитоза и приводить к тяжелой полиорганной дисфункции, связанной с чрезмерными воспалительными реакциями (гипервоспалением) [8].

Гипервоспаление при COVID-19 вызвано значительной активацией цитокинов, хемокинов и других провоспалительных медиаторов, повышенной продукцией белков острой фазы, включая ферритин, СРБ и интерлейкин (ИЛ) 6, аутоиммунными реакциями [9] и лимфоцитопенией [10]. Этот неконтролируемый иммунный ответ, характеризующийся избыточной продукцией цитокинов и сверхактивацией иммунных клеток (так называемый цитокиновый шторм), сопровождается повреждением различных органов, в том числе центральной нервной системы (ЦНС) [11].

Неврологические осложнения COVID-19 нередко регистрируются у пациентов с хронической коморбидной патологией и тяжелым течением коронавирусной инфекции. Например, частота поражения ЦНС (в частности, психические синдромы и головная боль) при COVID-19 у пациентов с РЗ составляет 40–70% [12].

В обзоре рассмотрены патогенез и клинические проявления осложнений COVID-19 со стороны ЦНС. Эти осложнения связаны как с первичным (вследствие нейроинвазии вируса), так и с вторичным (вследствие системного гипервоспаления и аутоиммунных реакций) поражением ЦНС. Также рассмотрены современные подходы к фармакотерапии нейровоспаления при COVID-19.

Нейроревматологические последствия COVID-19

Нейроревматология — междисциплинарное направление, выделение которого способствовало целенаправленному изучению неврологических и психических проявлений системных РЗ [2]. Актуальность проблемы нейроревматологических

последствий COVID-19 обусловлена высокой частотой неврологических осложнений коронавирусной инфекции; длительным сохранением нейроревматологических симптомов (боль, ломота в суставах, мучительная ноющая боль вследствие отека, ощущение скованности спины и др.) после перенесенного COVID-19; развитием характерной для COVID-19 васкулопатии; необходимостью использования особого алгоритма назначения глюкокортикоидов, моноклональных антител, ингибиторов киназ (для снижения активности воспаления, уменьшения боли при РЗ и профилактики цитокинового шторма) с целью минимизации частоты неблагоприятных эффектов фармакотерапии; большим числом случаев тромботических церебральных осложнений COVID-19, в том числе связанных с антифосфолипидным синдромом и другими системными РЗ.

Выделяют три основных периода COVID-19: острый (acute COVID-19) — до 4 нед, постострый (post-acute COVID-19) — от 4 до 12 нед, постковид (post-COVID) — от 12 нед до 6 мес. Если речь идет о более затяжном течении (более 6 мес), то используется термин «длительный» (long) COVID. В настоящее время описано пять основных типов (этапов формирования) синдрома так называемого длительного COVID-19, которые включают в себя в том числе нейроревматологические симптомы [13]:

- тип 1 (острый COVID-19) — развитие труднолечимых деструктивных изменений органов уже в период инфицирования;
- тип 2 — симптомы полиорганной патологии, сохраняющиеся в течение 4–12 нед после заражения SARS-CoV-2;
- тип 3 — затяжное (более 12 нед) непрерывное или рецидивирующее течение (более 3 мес — подтип 3А, более 6 мес — подтип 3В) после почти полного исчезновения симптомов;
- тип 4 — «внезапное» развитие полиорганной патологии спустя 1–3 мес (подтип 4А) или более чем через 3 мес (подтип 4В) при бессимптомном течении острого периода;
- тип 5 — летальный исход, вызванный скрыто протекающим диссеминированным свертыванием крови в различных органах (легких, миокарде, мозге и др.) и в питающих эти органы сосудах [14].

Аутоиммунные реакции типичны для РЗ. Повышение активности аутоиммунных процессов на фоне COVID-19 может отягощать течение РЗ. При этом нейроревматологические изменения ЦНС обусловлены в основном сосудистой патологией: васкулопатией, тромбозами, васкулитами, инфарктами и геморрагиями различных органов.

Накапливаются данные о связанных с COVID-19 аутоиммунных осложнениях. Описано развитие воспалительных демиелинизирующих полирадикулоневропатий (СГБ; синдром Миллера—Фишера), лейкоэнцефалопатии, аутоиммунного энцефалита, тромбэнцефалита Бикерстаффа, лимбического энцефалита, анти-NMDAR-энцефалита, острого диссеминированного энцефаломиелимита, поперечного/продольного миелимита, оптикомиелита, рассеянного склероза (РС), миастении de novo, множественного мононеврита, цервикобрахиальной плексопатии [15], злокачественного отечного экзофтальма Грейвса (аутоиммунного тиреодита). Также зарегистрированы единичные случаи поствакцинальных неблагоприятных реакций после введения мРНК вакцины против

COVID-19 в виде поперечного миелита, СГБ и др. [16]. Характерная для COVID-19 потеря обоняния также может рассматриваться как нейроревматологическое осложнение (НРО), так как связана с поражением периферических нервов вследствие нейровоспаления, нейродегенерации и аутоиммунных реакций [17].

Также имеются наблюдения менингита и острой некротизирующей энцефалопатии [18], ассоциированные с инфицированием SARS-CoV-2. При этом указанные НРО могут возникать и в отсутствие прямой инвазии вируса SARS-CoV-2 в ЦНС или иммуноопосредованной демиелинизации, но вследствие системного цитокинового шторма и нарушений гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [19].

Молекулярно-биологические механизмы вирусной инвазии, формирования аутоиммунных реакций и долгосрочных нейроревматологических последствий COVID-19

Нейроинвазия вируса SARS-CoV-2 осуществляется гематогенным и нейронально-ретроградным путем. Нейрональное ретроградное распространение коронавирусов происходит через черепно-мозговые нервы (обонятельный, тройничный, языкоглоточный и блуждающий) [20]. Сосудистый эндотелий экспрессирует белки-рецепторы вируса SARS-CoV-2 (ангиотензинпревращающий фермент 2, АПФ2 и др.), поэтому сосудистый компартмент ГЭБ также является «входными воротами» для инвазии вирусов в ЦНС [21]. SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС, используя различные клеточные рецепторы: АПФ2 [22], базигин [23], нейропиплин 1 в эндотелиальных клетках [24], трансмембранные сериновые протеазы 2 и 4 в нейронах [25] и катепсин L в микроглии [21]. Коронавирусы могут мигрировать из легких к стволу мозга и кардиореспираторному центру посредством механорецепторов и хеморецепторов через синаптические соединения [17].

Увеличение числа инсультов в бассейнах крупных сосудов у пациентов моложе 50 лет, переболевших COVID-19, предполагает не только прямую инвазию вируса в ЦНС, но и формирование эндотелиопатии, гиперкоагулопатии и энцефалопатии вследствие гипervоспаления [26]. Патогизиология энцефалопатии, обусловленной инфицированием вирусом SARS-CoV-2, также связана с абerrацией сигнальных путей врожденного иммунитета ЦНС в ответ на периферическое гипervоспаление, спровоцированное повышением уровня провоспалительных цитокинов, включая ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ17 и фактор некроза опухоли α (ФНО α) [27].

Общие нейроревматологические исследования пациентов с неврологическими проявлениями COVID-19 выявили активацию микроглии (42,9%), лимфоидное воспаление (37,5%), острые гипоксически-ишемические изменения (29,9%), астроглиоз (27,7%), острый/подострый инфаркты головного мозга (21,2%), спонтанные кровоизлияния (15,8%) и микротромбоз сосудистого русла ЦНС (15,2%) [28].

Более детальные исследования показали, что инфицирование вирусом SARS-CoV-2 приводит к изменениям относительных количеств подтипов иммунных клеток. Так, отмечается снижение числа CD4⁺/CD8⁺ Т-клеток, В-клеток и естественных киллеров (NK). Наблюдаются обратная корреляция между относительным количеством CD8⁺ Т-клеток и уровнем маркеров воспаления, значимое повышение относительного количества CD4⁺ Т-клеток с экспрессией хемокинового рецептора CCR6 [29]. В периферической крови

пациентов с COVID-19 увеличено число клеток Th-17, вырабатывающих ИЛ2, ИЛ6, ИЛ10, и Th1, секретирующих интерферон γ и ФНО α . ИЛ1 β играет важную роль в формировании сосудистых «нейтрофильных пробок», обнаруженных в головном мозге пациентов с COVID-19 [30].

Цитокиновый шторм при COVID-19 сопровождается гиперактивацией макрофагов, тучных клеток и В-клеток. Активированные макрофаги продуцируют избыточное количество провоспалительных цитокинов, трансформируются в провоспалительный фенотип M1 и приобретают цитотоксические свойства [31]. В макрофагах CD169⁺ обнаружен нуклеопротеиновый антиген вируса SARS-CoV-2, который стимулирует синтез ИЛ6, что способствует развитию воспаления и истощению пула лимфоцитов [32].

Тучные клетки, активированные SARS-CoV-2, высвобождают гистамин, повышающий уровень ИЛ1 β , который является одним из белков-инициаторов цитокинового шторма [33]. У пациентов с COVID-19 значительно увеличивается количество атипичных В-клеток памяти, тогда как количество обычных В-клеток памяти существенно уменьшается [34]. Избыточная передача сигналов от рецептора ИЛ17 может усиливать гибель нейронов за счет активации каскада NF- κ B в В-клетках [35].

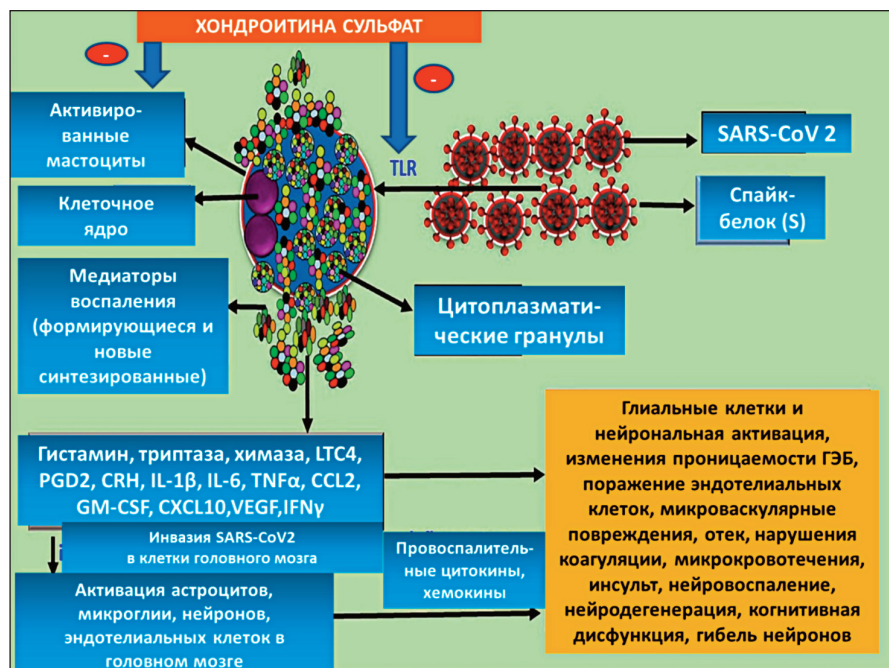
При вакцинации против COVID-19 аутоиммунные реакции могут быть обусловлены не только гиперактивацией В-клеток, но и сходством эпитопов вируса SARS-CoV-2 с эпитопами ганглиозидов мозга, поэтому антитела, генерируемые против вируса, могут связывать ганглиозиды нейронов посредством взаимодействия с Т- и В-клетками, что приводит к разрушению миелина [36].

Выявление у пациентов с COVID-19 лейкоцитоза, тромбоцитопении, повышения протромбинового и частичного тромбoplastинового времени, а также уровня фибриногена, D-димера, IgA-антител к кардиолипину и β_2 -гликопротеину показывает, что системный ответ, вызванный SARS-CoV-2, схож с патогенезом СКВ и антифосфолипидного синдрома [26].

Антифосфолипидные антитела (IgA- и IgG-антитела к кардиолипину и β_2 -гликопротеину 1) способствуют развитию коагулопатии при инсультах, связанных с COVID-19 [26]. Синдром обратимой энцефалопатии задних отделов головного мозга у лиц с нормальным артериальным давлением и COVID-19 ассоциирован с системным воспалением, иммунной дисрегуляцией и коагулопатией [37]. Патогенез острого диссеминированного энцефаломиеелита, который схож с иммуноопосредованными последствиями COVID-19, включает дисрегуляцию адаптивного, врожденного [38] и гуморального иммунитета с участием антител, нацеленных на гликопротеины миелина олигодендроцитов [39].

Направления фармакологической коррекции аутоиммунного нейровоспаления при COVID-19

Результаты представленных выше исследований показывают, что аутоиммунный компонент неразрывно связан с патогенезом нейровоспаления при долговременных последствиях COVID-19. Поэтому неудивительно, что лекарственные средства, используемые для лечения аутоиммунных заболеваний, часто применяются при тяжелом течении COVID-19 [40], демонстрируя положительный эффект, в том числе в отношении цитокинового шторма [41]. Так, в терапии COVID-19 используется тоцилизумаб — моноклональное антитело, антагонист рецептора к ИЛ6 [42]. Протоколы и рекомендации



прямое противовирусное действие при COVID-19 [46]. В частности, финголимод, используемый в фармакотерапии РС (группа АТХ L04AA «Селективные иммунодепрессанты»), обладает наиболее сильным противовирусным эффектом. Финголимод, модулирующий рецепторы сфингозин-1-фосфата, ассоциирован с умеренным течением COVID-19 у пациентов с РС. Подобного рода противовирусное действие оказывает и терифлуномид, который также применяется для терапии РС [46]. Интерферон β , тоже обладающий противовирусными свойствами [47], и иммунодепрессант финголимод [48] проходят клинические испытания в качестве потенциальных средств для лечения COVID-19 [43].

Ингибирование активации и дегрануляции тучных клеток соответствующими препаратами и природными нейрорепрессорами (полифенол лютеолин или витамин D₃) уменьшает выраженность воспалительных реакций, легочных и неврологических осложнений при COVID-19 [49–51]. Витамин D₃ стабилизирует тучные клетки и подавляет высвобождение гистамина [49]. Кромогликат натрия и пальмитоил-этаноламид также ингибируют дегрануляцию, активацию, и высвобождение провоспалительных медиаторов из тучных клеток и уменьшают воспаление в легких у пациентов с COVID-19 [52].

Гипотетический механизм влияния ХС на активацию тучных клеток, индуцированную вирусом SARS-CoV-2, и высвобождение различных медиаторов воспаления [55, 56]. LTC₄ – лейкотриен C₄; PGD₂ – простагландин D₂; CRH – кортиколиберин; IL – интерлейкин; TNF α – фактор некроза опухоли α ; CCL2 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; CXCL10 – индуцированный интерфероном γ белок 10; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; IFN γ – интерферон γ ; TLR – толл-рецепторы

по фармакотерапии пациентов с РС в условиях пандемии COVID-19, опубликованные различными обществами врачей, не предусматривают радикальных изменений в схеме лечения РС: регламентировано применение препаратов первого ряда, особенно интерферона, глатирамера ацетата, финголимод, диметилфумарата, терифлуномида [43]. Эксперты предлагают использовать расширенный интервал дозирования для нализумаба и других моноклональных антител (включая окрелизумаб), тщательный мониторинг лимфопении, связанной с финголимодом, чтобы сбалансировать эффективность и безопасность этих препаратов. Во время пандемии рекомендуется применение при РС анти-В-клеточной терапии (окрелизумаб и ритуксимаб), а также менее селективных препаратов – кладрибина и алемтузумаба [44]. Показан потенциально благоприятный эффект окрелизумаба при лечении больных РС с сопутствующим COVID-19 [45].

Радикальные изменения в схемах лечения в условиях пандемии COVID-19 трудно рекомендовать, поскольку воздействие известных лекарственных средств на репликацию вируса SARS-CoV-2 изучено крайне мало. Хемореактивный скрининг воздействия 2700 препаратов из Анатомо-терапевтической химической классификации (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, АТХ) на SARS-CoV-2 и на вирус человека показал, что некоторые общеизвестные препараты разных фармакологических групп могут проявлять

действие в формировании секреторных гранул тучных клеток, накапливающих гистамин [53]. При недостатке ХС гистаминовые гранулы нестабильны и легко распадаются с выбросом гистамина в межклеточное пространство. ХС подавляет высвобождение гистамина, ФНО α и CXCL8 из тучных клеток человека, стимулированных ИЛ33 (в том числе при участии SARS-CoV-2). Предполагают, что ХС взаимодействует с рецепторами белка N-этилмалеимид-чувствительного фактора (SNARE), которые регулируют секрецию гистамина [53]. ХС также влияет на экспрессию белка ST2 (член семейства рецепторов к ИЛ1 β) в тучных клетках [54]. Применение ХС при COVID-19, вероятно, может уменьшать активацию тучных клеток вследствие блокады толл-рецепторов, способствующей снижению высвобождения провоспалительных медиаторов цитокинового шторма (ИЛ6, ИЛ1 β , ФНО α , CCL2, CXCL10), проницаемости ГЭБ и проникновения SARS-CoV-2 в мозг (см. рисунок) [55–57].

Заключение

Нейроревматология – новое направление медицины. Например, в Journal of the Neurological Sciences специальный раздел под названием «Нейроревматология» появился только в 2021 г. [58]. Нейроревматологические исследования особенно актуальны на фоне пандемии COVID-19. При этом важной задачей является поиск патогенетических и диагностических

параллелей между проявлениями COVID-19 и нейроревматологической симптоматикой, что позволит разрабатывать оптимальную стратегию лечения с использованием всего спектра эффектов лекарственных препаратов разных фармакотерапевтических групп.

В статье представлен обзор клинических и экспериментальных исследований, посвященных патогенезу НРО COVID-19, таких как воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (СГБ), РС, острая некротизирующая энцефалопатия, синдром задней обратимой энцефалопатии, острый диссеминированный энцефаломиелит, васкулопатии, коагулопатии, инфаркты мозга. Описано влияние системного гипервоспаления, вызванного вирусом SARS-CoV-2, на функцию нейроваскулярного эндотелия, ГЭБ, активацию сигнальных путей врожденного иммунитета в ЦНС, потенциально способствующую возникновению НРО COVID-19. Фармакотерапия НРО COVID-19 может быть основана на применении таргетных иммуномодули-

рующих препаратов, снижающих активность ревматического воспаления, и симптоматических лекарственных средств замедленного действия для лечения остеоартрита. Так, ХС может способствовать восстановлению функции нервной системы за счет подавления высвобождения гистамина и других медиаторов воспаления из тучных клеток, секретиции ФНО α , провоспалительных ИЛ вследствие блокады толл-рецепторов и ингибирования каскада CD44/NF- κ B. ХС при COVID-19 может снижать высвобождение провоспалительных медиаторов цитокинового шторма, уменьшать проницаемость ГЭБ, препятствуя инвазии вирусов SARS-CoV-2 в мозг. Таким образом, ХС является перспективной молекулой для фармакологической коррекции долгосрочных НРО COVID-19. ХС фармацевтического качества представлен в России препаратом Хондрогард (ЗАО «Фарм-Фирма «Сотекс»), для которого имеется убедительная доказательная база, в том числе метаанализ клинических исследований [57].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nouh A, Carbutar O, Ruland S. Neurology of rheumatologic disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014 Jul;14(7):456. doi: 10.1007/s11910-014-0456-6.
2. Грачев ЮВ. Нейроревматология — междисциплинарное клиническое направление. Характеристика и классификация неврологических проявлений системных ревматических заболеваний. *Нейронауки.* 2005;(1):54-7. [Grachev SE. Neurorheumatology is an interdisciplinary clinical field. Characteristics and classification of neurological manifestations of systemic rheumatic diseases. *Neironauki.* 2005;(1):54-7. (In Russ.)].
3. Раскина ТА, Семенов ВА, Королева МВ, Летаева МВ. Неврологические проявления системных ревматических заболеваний. Возможности фармакологической коррекции. *Современная ревматология.* 2011;11(4):61-5. [Raskina TA, Semenov VA, Koroleva MV, Letayeva MV. Neurological manifestations of systemic rheumatic diseases. Possibilities of pharmacological correction. *Sovremennaya revmatologiya = Modern rheumatology.* 2011; 11(4):61-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-701
4. Hua LH, Obeidat AZ, Longbrake EE. Outcomes and future directions for neuroimmunology/multiple sclerosis fellowship training: Survey of recent trainees. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Sep;44:102296. doi: 10.1016/j.msard.2020.102296
5. Liampas A, Nteveros A, Parperis K, et al. Primary Sjögren's syndrome (pSS)-related cerebellar ataxia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg.* 2021 Oct 5. doi: 10.1007/s13760-021-01784-1. Online ahead of print.
6. Goglin S, Cho TA. Clinical approach to neuro-rheumatology. *J Neurol Sci.* 2021 Dec 15;431:120048. doi: 10.1016/j.jns.2021.120048
7. Чучалин АГ, редактор. Микронутриенты против коронавирусов. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 112 с. [Chuchalin AG, editor. *Mikronutrienty protiv koronavirusov* [Micronutrients against coronaviruses]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 112 p.]
8. Schett G, Sticherling M, Neurath M. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020 May;20(5):271-2. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7.
9. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci.* 2021 Mar;14(2):502-8. doi: 10.1111/cts.12908. Epub 2021 Jan 20.
10. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, et al. COVID-19 cytokine storm: the anger of inflammation. *Cytokine.* 2020 Sep;133:155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151. Epub 2020 May 30.
11. Liua Y, Sawalhab A, Lua Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2021 Mar 1;33(2):155-62. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776.
12. Najjar S, Najjar A, Chong D, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation.* 2020 Aug 6;17(1):231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0.
13. Yong S. Persistent brainstem dysfunction in long-COVID: a hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021 Feb 17;12(4):573-80. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00793. Epub 2021 Feb 4.
14. Taboada M, Carinena A, Moreno E, et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *J Infect.* 2021 Apr;82(4):e31-e33. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.022. Epub 2020 Dec 26.
15. Белопасов ВВ, Яшу Я, Самойлова ЕМ, Баклаушев ВП. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020;11(2):60-80. [Belopasov VV, Yachou Y, Samoilova EM, Baklaushchev VP. The nervous system damage in COVID-19. *Klinicheskaya praktika.* 2020; 11(2):60-80. (In Russ.)].
16. Waheed S, Bayas A, Hindi F, et al. Neurological complications of COVID-19: Guillain-Barre syndrome following pfizer COVID-19 vaccine. *Cureus.* 2021 Feb 18;13(2):e13426. doi: 10.7759/cureus.13426.
17. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:55-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062. Epub 2020 Apr 3.
18. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology.* 2020 Aug;296(2):E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187. Epub 2020 Mar 31.
19. Rossi A. Imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008 Feb;18(1):149-61; ix. doi: 10.1016/j.nic.2007.12.007.
20. Li Y, Bai W, Hirano N, et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol.* 2013 Jan 1; 521(1):203-12. doi: 10.1002/cne.23171.
21. Baig A. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020 May;26(5):499-501. doi: 10.1111/cns.13372. Epub 2020 Apr 7.
22. Baig A, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Apr 1; 11(7):995-8. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122. Epub 2020 Mar 13.

23. Wang K, Chen W, Sen Zhou Y, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*. 2020;2020.03.14.988345. doi:10.1101/2020.03.14.988345
24. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro L, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. *bioRxiv*. 2020;2020.06.07.137802. doi:10.1101/2020.06.07.137802
25. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-80.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5.
26. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):e38. doi:10.1056/NEJMc2007575. Epub 2020 Apr 8.
27. Xu X, Yu C, Qu J, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 May;47(5):1275-80. doi:10.1007/s00259-020-04735-9. Epub 2020 Feb 28.
28. Lou J, Movassaghi M, Gordy D, et al. Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID): clinicopathological update. *Free Neuropathol*. 2021 Jan 18;2:2. doi:10.17879/freeneuropathology-2021-2993.
29. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18.
30. Liu J, Li S, Liang B, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020 May;55:102763. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763. Epub 2020 Apr 18.
31. Muskardin W. Intravenous Anakinra for macrophage activation syndrome may hold lessons for treatment of cytokine storm in the setting of coronavirus disease 2019. *ACR Open Rheumatol*. 2020 May;2(5):283-5. doi:10.1002/acr2.11140. Epub 2020 May 10.
32. Park M. Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):351. doi:10.1038/s41577-020-0317-2.
33. Conti P, Caraffa A, Tete' G, et al. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Sep-Oct;34(5):1629-32. doi:10.23812/20-2EDIT.
34. Oliviero B, Varchetta S, Mele D, et al. Expansion of atypical memory B cells is a prominent feature of COVID-19. *Cell Mol Immunol*. 2020 Oct;17(10):1101-3. doi:10.1038/s41423-020-00542-2. Epub 2020 Sep 2.
35. Sommer A, Marxreiter F, Krach F, et al. Th17 Lymphocytes induce neuronal cell death in a human iPSC-based model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell*. 2019 Jun 6;24(6):1006. doi:10.1016/j.stem.2019.04.019.
36. Khan Z, Ahmad U, Ualiyeva D, et al. Guillain-Barre syndrome: An autoimmune disorder post-COVID-19 vaccination? *Clinical Immunology Communications*. 2022;(2):1-5. doi:10.1016/j.clicom.2021.12.002
37. Marra A, Vargas M, Striano P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. *Med Hypotheses*. 2014 May;82(5):619-22. doi:10.1016/j.mehy.2014.02.022. Epub 2014 Mar 1.
38. Pusch E, Renz H, Skevaki C. Respiratory virus-induced heterologous immunity: part of the problem or part of the solution? *Allergo J*. 2018;27(3):28-45. doi:10.1007/s15007-018-1580-4. Epub 2018 Apr 26.
39. Pohl D, Alper G, van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S38-45. doi:10.1212/WNL.0000000000002825.
40. Esmailzadeh A, Elahi R. Immunobiology and immunotherapy of COVID-19: a clinically updated overview. *J Cell Physiol*. 2021 Apr;236(4):2519-43. doi:10.1002/jcp.30076. Epub 2020 Oct 6.
41. Barlow A, Landolf K, Barlow B, et al. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020 May;40(5):416-37. doi:10.1002/phar.2398. Epub 2020 May 6.
42. Stroud C, Hegde A, Cherry C, et al. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Apr;25(3):551-7. doi:10.1177/1078155217745144. Epub 2017 Dec 5.
43. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, et al. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Apr;39:102073. doi:10.1016/j.msard.2020.102073. Epub 2020 Mar 27.
44. Willis M, Robertson N. Multiple sclerosis and the risk of infection: Considerations in the threat of the novel coronavirus, COVID-19/SARS-CoV-2. *J Neurol*. 2020 May;267(5):1567-9. doi:10.1007/s00415-020-09822-3.
45. Novi G, Mikulska M, Briano F, et al. COVID-19 in a MS patient treated with ocrelizumab: Does immunosuppression have a protective role? *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jul;42:102120. doi:10.1016/j.msard.2020.102120. Epub 2020 Apr 15.
46. Торшин ИЮ, Громова ОА, Чучалин АГ, Журавлев ЮИ. Хемореактомный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и вирус человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(2):191-211. [Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG, Zhuravlev YuI. Chemoreactome screening of pharmaceutical effects on SARS-CoV-2 and human virome to help decide on drug-based COVID-19 therapy. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2021;14(2):191-211. (In Russ.)]. doi:10.1002/ct2/show/NCT04276688
47. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276688>
48. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280588>
49. Paul A, Hossain M, Mahboob T, et al. Does Oxidative Stress Management Help Alleviation of COVID-19 Symptoms in Patients Experiencing Diabetes? *Nutrients*. 2022 Jan 13;14(2):321. doi:10.3390/nu14020321.
50. Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ и др. Ноцицепция: роли витамина D. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):145-53. [Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. Nociception: the roles of vitamin D. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):145-53. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2021-1-145-153
51. Theoharides T. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors*. 2020 May;46(3):306-8. doi:10.1002/biof.1633. Epub 2020 Apr 27.
52. Gigante A, Aquili A, Farinelli L, et al. Sodium chromo-glycate and palmitoylethanolamide: a possible strategy to treat mast cell-induced lung inflammation in COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020 Oct;143:109856. doi:10.1016/j.mehy.2020.109856. Epub 2020 May 19.
53. Торшин ИЮ, Громова ОА, Нечаева ГИ, Рейер ИА. Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):154-62. [Torshin IYu, Gromova OA, Nechaeva GI, Reier IA. Systematic analysis of molecular biological mechanisms for supporting connective tissue metabolism with chondroitin sulfate. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):154-62. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2021-1-154-162
54. Gross A, Theoharides T. Chondroitin sulfate inhibits secretion of TNF and CXCL8 from human mast cells stimulated by IL-33. *Biofactors*. 2019 Jan;45(1):49-61. doi:10.1002/biof.1464. Epub 2018 Dec 6.
55. Kempuraj D, Selvakumar G, Ahmed M, et al. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist*. Oct-Dec 2020;26(5-6):402-14. doi:10.1177/1073858420941476. Epub 2020 Jul 18.
56. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ и др. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.

2021;13(4):123-9.

[Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):123-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129

57. Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(4):388-99.

[Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis

treatment effectiveness with Chondroguard. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):388-99. (In Russ.)].

58. <https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-the-neurological-sciences/special-issue/109QBJSVZ2T>

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.02.2022/26.03.2022/29.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сарви́лина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

Ли́ла А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Гро́мова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Торши́н И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Ша́вловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Таски́на Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения

Лила А.М.^{1,2}, Таскина Е.А.¹, Алексеева Л.И.^{1,2}, Кашеварова Н.Г.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В обзоре систематизированы современные данные, свидетельствующие об эффективном контроле боли и значительном улучшении функциональной активности у пациентов с остеоартритом (ОА) на фоне применения фармацевтических субстанций хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина (ГА). Обсуждается влияние комбинации ХС и ГА на субклиническое воспаление (low-grade inflammation) в суставах, замедление прогрессирования ОА, уменьшение кардиоваскулярного риска, метаболических нарушений и др. Многообещающими представляются сообщения о возможном снижении общей летальности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на фоне длительной терапии симптоматическими препаратами замедленного действия (SYSADOA). Широкий спектр плеiotропных эффектов ХС и ГА позволяет отнести эти препараты к геропротекторам и рекомендовать их назначение не только при ОА, но и при различных коморбидных состояниях.

Ключевые слова: остеоартрит; боль; воспаление; коморбидность; хондроитин; глюкозамин; SYSADOA; геропротекторы.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Лила АМ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. Современная ревматология. 2022;16(2):99–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-99-106

Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): new applications

Lila A.M.^{1,2}, Taskina E.A.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}, Kashevarova N.G.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia

The review systematizes modern data indicating effective pain control and a significant improvement in the functional activity of patients suffering from osteoarthritis (OA) using pharmaceutical substances of chondroitin sulfate (CS) and glucosamine (GA). The effect of a combination of CS and GA on subclinical inflammation (low-grade inflammation) in the joints, slowing down the progression of OA, reducing cardiovascular risk, metabolic disorders, etc. are discussed. There are promising reports of a possible decrease in overall mortality and mortality from cardiovascular diseases during long-term therapy with symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA). A wide range of pleiotropic effects of CS and HA allows us to classify these drugs as geroprotectors and recommend their use not only in OA, but also in various comorbid conditions.

Key words: osteoarthritis; pain; inflammation; comorbidity; chondroitin; glucosamine; SYSADOA; geroprotectors.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): new applications. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(2):99–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-99-106

Остеоартрит (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний скелетно-мышечной системы, преимущественно поражающее лиц старших возрастных групп. Частота ОА в возрасте старше 40 лет составляет 10–17%, 60 лет и старше — 50%, 75 лет и старше — до 80% [1]. По экспертным оценкам, ОА является серьезной проблемой общественного здравоохранения. С этим заболеванием связано значительное увеличение расходов на хирургическое лечение (более 300 млн человек страдают ОА тазобедренного и/или коленного сустава) и социальное обеспечение (по статистическим данным, около 9,6 млн лет «прожито с инвалидностью» из-за ОА) [2, 3]. Показатели распространенности и заболеваемости ОА неуклонно растут. Согласно данным исследования глобального бремени

болезней (Global Burden of Disease Study, GBD), с 1990 по 2017 г. общая заболеваемость ОА выросла на 102% [4]. По прогнозам А. Turkiewicz и соавт. [5], в ближайшее время количество больных ОА будет увеличиваться в геометрической прогрессии за счет старения населения и эпидемии ожирения (с поправкой на то, что расчеты были выполнены до пандемии новой коронавирусной инфекции). Этой точки зрения придерживаются и другие исследователи. Так, в Португалии около 80% пожилых людей имеют избыточный вес, а 75% взрослого населения физически неактивны, и такая тенденция характерна для многих стран мира [6].

При ОА наблюдается значительное сокращение продолжительности здоровой трудовой жизни населения (Healthy

Working Life Expectancy, HWLE). В недавно опубликованной масштабной работе, проведенной в Великобритании, показано, что у пациентов с ОА в возрасте 50 лет HWLE снижена на треть по сравнению с лицами без ОА [7]. По данным Управления по охране труда и технике безопасности (Health and Safety Executive, HSE), в 2020 г. в Соединенном Королевстве из-за заболеваний опорно-двигательного аппарата, среди которых значительная доля приходилась на ОА, было потеряно 34% всех рабочих дней [8]. Комиссия журнала Lancet отметила, что в 2019 г. ОА занимал 15-е место в структуре нозологий по оценке лет, прожитых с инвалидностью [9]. В России заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани находятся на 3-м месте среди причин инвалидности и являются одним из основных факторов временной нетрудоспособности [10].

Таким образом, ОА — одна из важнейших нерешенных задач современной медицины. Для этого заболевания характерен высокий уровень гетерогенности клинических проявлений и структурных изменений: у пациентов наблюдаются разные интенсивность и характер боли, функциональные нарушения, скорость прогрессирования и клинические исходы. В связи с этим больные ОА, обращающиеся за медицинской помощью, представляют собой весьма неоднородную группу, требующую дифференцированного диагностического и терапевтического подхода.

Современное лечение ОА зачастую подразумевает необходимость мультидисциплинарного подхода с участием ревматологов, травматологов-ортопедов, терапевтов, врачей общей практики, реабилитологов и других специалистов для оптимизации диагностики и комплексной терапии. Последняя предполагает использование комбинации немедикаментозных методов (образовательные программы, коррекция биомеханических нарушений, снижение массы тела, физические упражнения), лекарственной терапии (симптоматические препараты замедленного действия — Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA; нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, включая локальные формы; внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, гиалуроновой кислоты; введение плазмы, обогащенной тромбоцитами — Platelet rich plasma, PRP-терапия и др.) и при необходимости хирургической коррекции структурных нарушений (эндопротезирование суставов). Такой интегративный подход к ведению пациентов позволяет эффективно купировать болевой синдром, повысить функциональную и профессиональную активность, оптимизировать психоэмоциональное состояние и качество жизни в целом, а также улучшить исходы ОА благодаря замедлению прогрессирования структурных повреждений и снижению риска смертности [11].

В недавно опубликованном обзоре метаанализов было показано, что при ОА, независимо от локализации поражения, значимо возрастает коэффициент риска (КР) как общей смертности (1,18–1,23), так и смертности, связанной с кардиоваскулярными катастрофами (1,21–1,53) [12]. Поэтому важное место в фармакотерапии ОА должны занимать геропротекторы, которые способны замедлить старение и увеличить продолжительность жизни. В отличие от гериатрических средств, предназначенных для лечения заболеваний или улучшения качества жизни пожилых пациентов, геропротекторы применяются в более раннем возрасте. В настоящее время известно более 200 соединений, относящихся

к данной группе лекарственных препаратов (метформин, витамин D, сенолитики, некоторые SYSADOA и др.), которые могут уменьшать и/или предотвращать окислительный стресс и влиять на процессы аутофагии — основного катаболического пути удаления из клеток агрегированных белков, поврежденных органелл и внутриклеточных патогенов [13].

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что модуляция аутофагии обладает терапевтическим потенциалом при многих нарушениях и состояниях, таких как ОА, сахарный диабет (СД) 2-го типа, метаболический синдром, болезнь Альцгеймера, иммунные/воспалительные и онкологические заболевания, опосредуя свое влияние через механизмы врожденного и адаптивного иммунитета [14]. В ряде исследований было продемонстрировано, что прием глюкозамина (ГА) сульфата/гидрохлорида, имитируя низкоуглеводную диету, увеличивает продолжительность жизни у *Caenorhabditis elegans* и стареющих мышей [15, 16], при этом голодание является одним из сильнейших стимулов для запуска у них процессов аутофагии. В частности, взаимодействие ГА с АМФ-активированной протеинкиназой способствует уменьшению митохондриальной дисфункции и активности NF-κB, ответственных за инициацию воспаления и окислительных процессов в макрофагах. В результате снижается интенсивность окислительного стресса, в частности продукция активных форм кислорода, и одновременно повышаются защитные свойства организма за счет продукции каталазы, супероксиддисмутазы, гемоксигеназы 1 [15]. Имеются данные о том, что ГА позволяет увеличить продолжительность жизни *Caenorhabditis elegans* благодаря повышению протеасомной активности и аутофагии [16].

Доказано, что ГА и хондроитина сульфат (ХС) обладают рядом плейотропных эффектов, обуславливающих возможность их применения не только при ОА, но и при других заболеваниях. В крупномасштабной проспективной когортной работе было выявлено, что прием ГА снижает риск возникновения СД 2-го типа [17]. В это исследование было включено 404 508 участников, не страдавших СД, онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Длительность наблюдения составила в среднем 8,1 года, за это время у 7228 пациентов развился СД 2-го типа. Авторы обнаружили обратную связь между приемом ГА и уровнем глюкозы ($\beta = -0,01$, $p < 0,001$) и гликированного гемоглобина ($\beta = -0,03$, $p = 0,13$) в сыворотке крови. При проведении многофакторного анализа с поправкой на возраст и пол было определено значимое снижение КР развития СД при приеме ГА (КР 0,82; 95% доверительный интервал, ДИ 0,77–0,87). Причем при дальнейшем нивелировании других факторов риска развития СД и ССЗ (раса, индекс массы тела — ИМТ, — физическая активность, статус курения, употребление алкоголя, здоровое питание, индекс депривации Таунсенда, отягощенный анамнез по СД, употребление аспирина и НПВП, наличие боли в суставах, ОА, гипертонической болезни и гиперхолестеринемии) данные результаты сохранили свою значимость (КР 0,81; 95% ДИ 0,76–0,86). В 2020 г. был опубликован большой обзор, в котором также было подтверждено, что прием ГА ассоциирован с благоприятным гликемическим профилем по сравнению с плацебо [18]. Механизм развития этих эффектов до конца не изучен: с одной стороны, ГА способен снижать гликолиз и увеличивать катаболизм аминокислот (имитируя низкоуглеводную диету) [17], а с другой — подавлять активность субклинического воспаления (low-grade inflammation) [19, 20].

Улучшение прогноза в отношении снижения кардиоваскулярного риска является приоритетной задачей ревматологии с учетом частого сочетания ОА и ССЗ. Увеличивается количество информации о «кардиопротективных» свойствах ГА и ХС, в том числе о снижении числа сердечно-сосудистых катастроф [21, 22]. В исследовании Н. Ма и соавт. [23] было включено 466 039 лиц без кардиологической патологии, которых наблюдали в течение 7 лет. За этот период было зафиксировано 10 204 случаев ССЗ, 5745 — ишемической болезни сердца (ИБС), 3263 — острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и 3060 летальных исходов вследствие ССЗ. Применение ГА ассоциировалось со снижением риска развития ССЗ и смертности от них ($p < 0,001$), причем данная тенденция сохранялась после коррекции по возрасту, полу, ИМТ, расе, факторам образа жизни, рациону питания, приему лекарственных препаратов и пищевых добавок. Так, КР развития сердечно-сосудистых событий составил 0,85 (95% ДИ 0,80–0,90; $p < 0,001$), смертности от ССЗ — 0,78 (95% ДИ 0,70–0,87; $p < 0,001$), от ОНМК — 0,91 (95% ДИ 0,83–1,00; $p = 0,04$) и от ИБС — 0,82 (95% ДИ 0,76–0,88; $p < 0,001$), включая как фатальные (КР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,85; $p < 0,001$), так и нефатальные (КР 0,84; 95% ДИ 0,77–0,91; $p < 0,001$) случаи. На основании полученных данных о снижении риска сердечно-сосудистых событий на 15% и ССЗ на 9–22% был сделан вывод о том, что прием ГА может играть профилактическую роль.

Большой интерес представляют результаты 10-летнего наблюдения когорты NHANES, включавшей 16 686 лиц [22]. За время наблюдения (медиана 107 мес) зарегистрировано 3366 (20,2%) летальных исходов, из них 674 (20%) были связаны с ССЗ. В ходе исследования еще раз было подтверждено, что регулярный прием ГА и/или ХС (3,94% участников получали SYSADOA в течение года и более) способствовал снижению риска как общей смертности (на 39%, КР 0,61; 95% ДИ 0,49–0,77), так и летальности от кардиоваскулярных катастроф (на 65%, КР 0,35; 95% ДИ 0,20–0,61), в том числе после стандартизации по возрасту. Эта тенденция сохранилась и после проведения корректировки по таким факторам риска, как пол, раса, возраст, курение, физическая активность (КР 0,73 для общей смертности; 95% ДИ 0,57–0,93). Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованного исследования G.A. Bell и соавт. [24], которые, проанализировав летальность среди 77 510 жителей штата Вашингтон в возрасте от 50 до 76 лет, зарегистрировали 5362 летальных исхода. За время наблюдения (с 2000 по 2008 г.) использование ГА и/или ХС значительно снизило летальность: КР составил для ГА и/или ХС 0,82 (95% ДИ 0,75–0,90) и для ХС 0,86 (95% ДИ 0,78–0,96).

В 2021 г. R. Mazzucchelli и соавт. [25] опубликовали результаты работы, целью которой являлась проверка гипотезы о снижении вероятности развития острого инфаркта миокарда (ИМ) на фоне терапии ХС или ГА. В это исследование «случай-контроль» было включено 23 585 пациентов с острым ИМ, в группу контроля — 117 405 участников. Отмечено, что пациенты с ИМ значительно реже (0,38%) применяли SYSADOA по сравнению с группой контроля (0,64%): скорректированное отношение шансов (ОШ) — 0,57 (95% ДИ 0,46–0,72). Было показано, что использование ХС снижает вероятность острого ИМ на 40%, данная закономерность прослеживалась при высоком и среднем сердечно-сосудистом риске и не зависела от приема НПВП, гендерной принадлежности, а также длительности применения ХС (менее и более 1 года).

Представленные позитивные эффекты ХС и ГА объясняются их способностью восстанавливать гликокаликс, противовоспалительным (снижение уровня СРБ, ингибирование NF- κ B пути, включая продукцию интерлейкина — ИЛ — 1 β , ИЛ6, фактора некроза опухоли α — ФНО α , — простагландин Е $_2$, а также экспрессии циклооксигеназы 2 — ЦОГ2 и др.) и антиапоптотическим действием, подавлением продукции гепариназ и металлопротеаз [26–31].

Положительное влияние ХС на эндотелиальную функцию подтверждено в экспериментах на моделях животных [32]. В частности, продемонстрирована его способность фиксироваться на атероматозной бляшке, что приводило к уменьшению ее размеров, восстановлению поврежденного эндотелия и снижению трансформации моноцитов/макрофагов в пенные клетки.

ГА и ХС обладают рядом свойств, которые позволяют повысить эффективность терапии ОА, снизить риск кардиоваскулярных и метаболических нарушений, а также смертности. Так, в масштабном ($n = 495\,077$) популяционном проспективном когортном исследовании было обнаружено, что регулярный прием ГА (19,1% участников) сопряжен со снижением риска общей летальности на 15%, смертности от ССЗ на 18%, онкопатологии на 6%, респираторных инфекций на 27% и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на 26% [33]. Сложность механизмов действия ХС и ГА обуславливает необходимость их дальнейшего изучения в хорошо организованных клинических и доклинических исследованиях.

В настоящее время имеется убедительная доказательная база, демонстрирующая эффективность ХС и ГА при ОА различных локализаций, а широкий спектр плейотропных эффектов SYSADOA обеспечивает благоприятный профиль безопасности лечения, в том числе при наличии коморбидной патологии. Кроме того, важным преимуществом SYSADOA является способность замедлять прогрессирование структурных изменений суставов, особенно при длительном применении [34].

Данные систематического обзора и метаанализа, включавшего 37 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 3949 пациентов, из которых 1987 получали ГА и 1962 — плацебо, еще раз показали значимое преимущество ГА перед плацебо по анальгетическому действию. Получены доказательства высокой достоверности (по системе оценки уровня доказательности GRADE — Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) того, что на фоне терапии ГА снижается тяжесть ОА по индексам Лекена и WOMAC, улучшается функциональная способность суставов и значительно замедляется прогрессирование заболевания (табл. 1). Важным аспектом этой работы является также подтверждение хорошей переносимости ГА, сопоставимой с таковой плацебо (ОШ 1,236; 95% ДИ 0,623–2,454; $p = 0,54$) [35].

В обзоре J.Y. Reginster и N. Veronese [36] привели веские аргументы в пользу симптоматического, противовоспалительного и структурно-модифицирующего действия ХС. Было отмечено, что ХС — эффективный и безопасный препарат для лечения ОА различных локализаций, действие которого развивается уже спустя 30 дней после начала приема. Кроме того, авторы обратили внимание на эффект последствия, который сохранялся на протяжении 3 мес и более после прекращения лечения. Общий анализ всех исследований, включенных в

Таблица 1. Эффективность ГА, по данным РКИ (адаптировано из [35])
Table 1. Efficacy of GA according to randomized clinical trials (adapted from [35])

Исходы	Размер эффекта (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	Число участников / число РКИ	Уровень доказательности (GRADE)
Снижение индекса Лекена	SMD – 0,363 (0,202–0,524)	–	454/3	Высокий
Замедление сужения ширины суставной щели (3 года)	SMD – 0,432 (0,235–0,628)	–	414/2	Высокий
Замедление прогрессирования ОА	–	0,382 (0,216–0,677)	414/2	Высокий
Уменьшение индекса WOMAC суммарный	MD – 3,903 (7,418–0,658)	–	621/6	Умеренный*

Примечание. MD (Mean Difference) – средняя разница; * – 50–75%.

обзор, также свидетельствовал о хорошем профиле безопасности ХС: частота и тяжесть нежелательных явлений (НЯ) были минимальными и сходны с таковыми при использовании плацебо. Важным выводом этой работы стало подтверждение того, что на фоне приема препарата существенно сокращается потребность в НПВП и тем самым снижается риск развития НЯ, характерных для этих лекарственных средств.

Возможность уменьшения экономических потерь здравоохранения на фоне терапии SYSADOA продемонстрирована в ретроспективном исследовании VECTRA, в котором был проведен сравнительный клинко-экономический анализ ХС и НПВП. Оказалось, что постепенный переход с НПВП на ХС может сэкономить до 38,7 млн евро, при этом такое переключение позволило избежать развития 2666 осложнений со стороны ЖКТ на каждые 10 тыс. больных [37].

Серьезным обоснованием структурно-модифицирующего эффекта ГА и ХС является большой систематический обзор и метаанализ 28 РКИ (n=11 890), опубликованный в июле 2021 г., в котором были установлены замедление прогрессирования ОА и улучшение функциональной способности суставов: стандартизированная разница средних (Standardised Mean Difference, SMD) для ГА равнялась 0,16 (95% ДИ 0,04–0,28) и –0,17 (95% ДИ от –0,28 до –0,07), для ХС – 0,21 (95% ДИ 0,1–0,32) и –0,15 (95% ДИ от –0,26 до –0,03) соответственно [38].

В настоящее время появляется все больше доказательств значимого терапевтического потенциала препаратов, содержащих ХС и ГА, эффективность и безопасность которых обусловлены воздействием на разные патогенетические триггеры ОА (табл. 2).

Таблица 2. Предполагаемые механизмы действия ГА и хондроитина (адаптировано из [39])
Table 2. Hypothetical mechanisms of action of GA and chondroitin (adapted from [39])

Эффект	ГА	Хондроитин
Влияние на хрящевой матрикс и/или хондроциты	Увеличение синтеза протеогликанов, образование хондроцитов, отсутствие влияния на синтез ДНК и коллагена II, снижение уровня ММП1, повышение продукции агрекана	Повышение синтеза протеогликанов, образование хондроцитов, влияние на пролиферацию и обмен хондроцитов
Снижение активности протеолитических ферментов	Увеличение активности протеинкиназы С, подавление выработки лизосомальных ферментов печени	Уменьшение синтеза или активности коллагеназ, лизосомальных ферментов, НА, фосфолипазы 2
Противовоспалительное действие	Подавление синтеза ИЛ1β и ФНОα, уменьшение уровня ЦОГ2, ИЛ6, фосфолипазы 2	Снижение хемотаксиса лейкоцитов

Примечание. ММП1 – матриксная металлопротеиназа 1; НА – Н-ацетилглюкозамин.

Одно из важных свидетельств успешного применения комбинации ГА и ХС приведено в масштабном (61 РКИ) сетевом метаанализе [40], в котором препараты оценивались в качестве монотерапии или в комбинации по сравнению с целекоксибом, парацетамолом и плацебо. По степени снижения боли по индексу WOMAC (в см) лидирующее место занял целекоксиб (SMD –0,80; 95% ДИ от –0,95 до –0,63; поверхность под кумулятивной кривой распределения – Surface Under the Cumulative Ranking Curve, SUCRA 96%), второе место – комбинация ХС и ГА (SMD –0,58; 95% ДИ от –0,98 до –0,18; SUCRA 67%), третье место – монотерапия ХС (SMD –0,53; 95% ДИ от –0,83 до –0,28; SUCRA 64%), далее следовали ацетаминофен (SMD –0,35; 95% ДИ от –0,65 до –0,05) и ГА (SMD –0,33; 95% ДИ от –0,60 до –0,10). При анализе функциональной способности также наилучшие результаты отмечались при использовании целекоксиба (SMD –0,65; 95% ДИ от –0,8 до –0,53; SUCRA 96%) и комбинации ХС и ГА (SMD –0,48; 95% ДИ от –0,8 до –0,17; SUCRA 65%), несколько ниже были показатели у ХС (SMD –0,46; 95% ДИ от –0,69 до –0,23; SUCRA 62%), ГА (SMD –0,36; 95% ДИ от –0,59 до –0,15; SUCRA 44%) и ацетаминофена (SMD –0,29; 95% ДИ от –0,57 до –0,02). Профиль безопасности комбинированного препарата был сравним с таковым плацебо (относительный риск 0,62; 95% ДИ 0,35–1,09).

Согласно данным систематического обзора и метаанализа 8 РКИ (3793 пациентов с ОА, 1067 из которых получали комбинацию ХС и ГА, а 2726 – другие виды лечения, в том числе монотерапию ХС или ГА), на фоне комбинированной терапии ХС и ГА наблюдалось значимое снижение суммарного индекса WOMAC (MD –12,04; 95% ДИ от –22,33 до –1,75;

$p=0,02$), скованности суставов по WOMAC (MD -4,70; 95% ДИ от -8,57 до -0,83; $p=0,02$), а также замедление рентгенологического прогрессирования (MD -0,09; 95% ДИ от -0,18 до -0,00; $p=0,04$) [41].

К лекарственным средствам, содержащим ХС (500 мг) и ГА гидрохлорид (500 мг) относится препарат Артра®, который с 2003 г. активно назначается при ОА различной локализации. На сегодня имеется убедительная доказательная база его эффективности и безопасности [42]. В частности, в 9-месячном многоцентровом исследовании, включавшем 375 пациентов с ОА коленных суставов II—III стадии [43], было продемонстрировано преимущество комбинированного лечения ХС и ГА перед монотерапией НПВП. Начиная с 1-го месяца и на протяжении всего периода наблюдения в группе больных, получавших препарат Артра®, отмечался более значимый анальгетический и противовоспалительный эффект: уменьшение боли, скованности и улучшение функционального состояния суставов по индексу WOMAC, а также сохранение последствий как минимум в течение 3 мес после окончания курса лечения. На фоне комбинированной терапии уже через 1 мес от приема диклофенака отказались 12,2% пациентов, через 4 мес — 40%, через 6 мес — 60%. К концу наблюдения об улучшении состояния сообщили большинство (90%) пациентов основной группы и 64,3% группы сравнения. Отмечен хороший профиль безопасности препарата: в основной группе НЯ (обострение хронического панкреатита и гастралгии) зарегистрированы в 2 случаях и наиболее вероятно были связаны с приемом НПВП. В контрольной группе НЯ (диспепсические расстройства, повышение артериального давления, периферические отеки и др.) выявлены у 35 пациентов и в подавляющем числе случаев потребовали отмены препарата.

Большой интерес представляет исследование, посвященное эффективности и безопасности Артра® у лиц с ОА коленных суставов II—III стадии и коморбидностью. Было обследовано 60 пациентов в возрасте $62,3 \pm 4,7$ года [44], которых рандомизировали в две группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести ОА (интенсивности болевого синдрома и степени функциональных ограничений) и сопутствующей патологии. Пациенты основной группы получали препарат Артра® в комбинации с НПВП, контрольной — только НПВП. Общая длительность терапии составила 6 мес, оценка эффективности проводилась через 3 и 6 мес, дополнительно при первом визите и через 9 мес выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) коленного сустава с оценкой толщины суставного хряща.

У большинства пациентов основной группы к 3 мес лечения существенно уменьшилась интенсивность боли и улучшилась функция суставов с дальнейшим нарастанием положительной динамики. Так, к 6-му месяцу терапии между группами были выявлены значимые различия по уровню боли и функции по WOMAC: 178,3 мм против 287,4 мм ($p=0,02$) и 427,3 против 658,9 ($p=0,002$) соответственно. Данные МРТ подтвердили улучшение структуры хрящевой ткани в медиальных и латеральных отделах коленного сустава у 60% больных основной группы, при этом у лиц, принимавших только НПВП, в 63,3% случаев наблюдалась отрицательная динамика.

Значительное снижение интенсивности боли, которое выявлено у большей части пациентов, получавших Артра®, позволило существенно сократить использование НПВП: через 6 мес потребность в НПВП в основной группе составила 23,3%, а в контрольной — 73,3%.

Однако особой ценностью этой работы явилось изучение влияния терапии на течение сопутствующих заболеваний [45]. Всем пациентам исходно и через 6 мес выполнялись эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и холтеровское мониторирование ЭКГ и оценивалась динамика систолического артериального давления (САД). Диспепсия и/или эрозивные поражения ЖКТ по данным ЭГДС были обнаружены у 20% больных основной группы и у 43,3% контрольной. Позитивная динамика при холтеровском мониторировании ЭКГ и контроле САД регистрировалась только у лиц, получавших SYSADOA: к 6-му месяцу наблюдения зафиксированы меньшее число эпизодов как болевой, так и безболевой ишемии, снижение среднесуточного САД на 7,3 мм рт. ст. ($p<0,05$). Кроме того, пациентам основной группы за последующие 9 мес реже требовалась госпитализация в стационар (43% против 76%): общее число госпитализаций на 1 больного составило 1,2 и 1,7 случая соответственно. Таким образом, результаты этого исследования могут свидетельствовать о плейотропном действии комбинации ХС и ГА, что имеет важное значение при выборе Артра® у пациентов с коморбидной патологией.

В работе отечественных авторов было доказано преимущество назначения препарата Артра® при остеопоротическом фенотипе ОА. В открытом контролируемом исследовании с участием 60 больных в возрасте 45—70 лет с начальными проявлениями (I—II стадия по классификации Kellgren—Lawrence) ОА коленных суставов в сочетании с остеопорозом прием комбинации ХС и ГА сопровождался значимым снижением выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; $p<0,001$) и уменьшением/купированием синовита по данным УЗИ. В контрольной группе к 3-му месяцу терапии, напротив, отмечено усиление боли ($p=0,015$). С этими результатами согласовывалась оценка пациентами и врачами удовлетворенности лечением. В основной группе улучшение состояния, согласно мнению врача, было достигнуто в 90,4% случаев, а по оценке больных — в 95,5%, тогда как в контрольной группе чаще наблюдалось ухудшение самочувствия: у 75 и 84,8% пациентов соответственно [46].

Динамика боли и функции суставов на фоне приема препарата Артра® была изучена на ранних стадиях ОА [47]. У большей части пациентов ОА был диагностирован впервые. Терапия значительно улучшила состояние большинства пациентов: статистически значимо уменьшились интенсивность боли по ВАШ (в начале лечения — $60,9 \pm 0,28$ мм, через 3 мес — $22,6 \pm 0,31$ мм; $p<0,0001$) и выраженность нарушений функции по индексу WOMAC ($39,5 \pm 0,22$ балла против $23,13 \pm 0,13$ балла; $p<0,0001$). Положительная динамика сопровождалась снижением суточной потребности в НПВП: через 1 мес — на 6,8%, через 3 мес — на 37,3%. Больные и врачи высоко оценили эффективность лечения — 89,5 и 96,8% соответственно. Переносимость комбинации ХС и ГА была хорошей: общее число НЯ составило 6,1%.

Представляет интерес исследование Л.И. Алексеевой и соавт. [48], которые изучали эффективность препарата Артра® при неспецифической боли в нижней части спины (БНС). Как известно, большая часть случаев БНС, особенно у лиц старших возрастных групп, связана с ОА фасеточных суставов позвоночника, что является показанием для назначения SYSADOA. В 3-месячном многоцентровом открытом наблюдательном исследовании (9761 больных из 46 центров Российской Федерации) были зафиксированы значимое ($p<0,0001$) уменьшение боли в покое и при дви-

жении, улучшение индекса Освестри, снижение суточной потребности в НПВП. Полученные результаты позволяют предположить, что комбинация ХС и ГА может быть перспективным средством лечения БНС, в том числе у лиц старшего возраста.

Таким образом, комбинированное применение ХС и ГА обеспечивает эффективный контроль боли и значительное улучшение функции у пациентов с ОА различной локализации, в том числе при неспецифической БНС. Возможность использования препарата у пациентов с коморбидной патологией

является важным аспектом предотвращения полипрагмазии, особенно в пожилом возрасте. Несомненно, для подтверждения полученных ранее данных об эффективности ХС и ГА необходимы дальнейшие проспективные исследования, выполненные в соответствии с современными стандартами доказательной медицины. Тем не менее на основании уже имеющихся работ можно сделать вывод о наличии серьезных доказательств плейотропных механизмов действия комбинированных препаратов и возможности их широкого использования в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhang Z, Huang C, Jiang Q, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China (2019 edition). *Ann Transl Med.* 2020 Oct;8(19):1213. doi: 10.21037/atm-20-4665.
2. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Feb;72(2):220-33. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
3. Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):819-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216515. Epub 2020 May 12.
4. Quicke JG, Conaghan PG, Corp N, Peat G. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022 Feb;30(2):196-206. doi: 10.1016/j.joca.2021.10.003. Epub 2021 Oct 22.
5. Turkiewicz A, Petersson IF, Björk J, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a populationbased study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Nov;22(11):1826-32. doi: 10.1016/j.joca.2014.07.015. Epub 2014 Jul 30.
6. Costa D, Cruz EB, Silva C, et al. Factors Associated With Clinical and Radiographic Severity in People With Osteoarthritis: A Cross-Sectional Population-Based Study. *Front Med (Lausanne).* 2021 Nov 15;8:773417. doi: 10.3389/fmed.2021.773417. eCollection 2021.
7. Lynch M, Bucknall M, Jagger C, Wilkie R. Healthy working life expectancy at age 50 for people with and without osteoarthritis in local and national English populations. *Sci Rep.* 2022 Feb 14;12(1):2408. doi: 10.1038/s41598-022-06490-3.
8. <https://www.hse.gov.uk/statistics/overall/hssh1920.pdf>.
9. Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet.* 2020 Nov 28;396(10264):1711-12. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3. Epub 2020 Nov 4.
10. Мартынов АИ, Наумов АВ, Верткин АЛ и др. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. *Лечащий врач.* 2015;(4):39-46.
11. [Martynov AI, Naumov AV, Vertkin AL, et al. Management of osteoarthritis patients with comorbidity in general medical practice: expert opinion based on evidence-based medicine. *Lechashchii vrach.* 2015;(4):39-46. (In Russ.)].
12. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. *Современная ревматология.* 2021; 15(5):68-75.
13. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(5):68-75. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-68-75.
14. Constantino de Campos G, Mundi R, Whittington C, et al. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: an overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020 Dec 25;12:1759720X20981219. doi: 10.1177/1759720X20981219. eCollection 2020.
15. Rayson A, Boudiffa M, Naveed M, et al. Geroprotectors and Skeletal Health: Beyond the Headlines. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Feb 9;10:682045. doi: 10.3389/fcell.2022.682045. eCollection 2022.
16. DeMartino GN. Introduction to the Thematic Minireview Series: Autophagy. *J Biol Chem.* 2018 Apr 13;293(15):5384-5. doi: 10.1074/jbc.TM118.002429. Epub 2018 Feb 21.
17. Weimer S, Priebes J, Kuhlow D, et al. D-glucosamine Supplementation Extends Life Span of Nematodes and of Ageing Mice. *Nat Commun.* 2014 Apr 8;5:3563. doi: 10.1038/ncomms4563.
18. Denzel Ms, Storm NJ, Gutschmidt A, et al. Hexosamine Pathway Metabolites Enhance Protein Quality Control and Prolong Life. *Cell.* 2014 Mar 13;156(6):1167-78. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.061.
19. Ma H, Li X, Zhou T, et al. Glucosamine Use, Inflammation, and Genetic Susceptibility, and Incidence of Type 2 Diabetes: A Prospective Study in UK Biobank. *Diabetes Care.* 2020 Apr;43(4):719-25. doi: 10.2337/dc19-1836. Epub 2020 Jan 27.
20. Veronese N, Demurtas J, Smith L, et al. Glucosamine sulphate: an umbrella review of health outcomes; on behalf of the European Geriatric Medicine Society Special Interest Groups in Systematic Reviews and Meta-Analyses and Arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020 Dec 26;12:1759720X20975927. doi: 10.1177/1759720X20975927. eCollection 2020.
21. Kantor ED, Lampe JW, Vaughan TL, et al. Association between use of specialty dietary supplements and C-reactive protein concentrations. *Am J Epidemiol.* 2012 Dec 1;176(11):1002-13. doi: 10.1093/aje/kws186. Epub 2012 Nov 8.
22. Navarro SL, White E, Kantor ED, et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One.* 2015 Feb 26;10(2):e0117534. doi: 10.1371/journal.pone.0117534.
23. Sibbritt D, Adams J, Lui CW, et al. Who uses glucosamine and why? A study of 266,848 Australians aged 45 years and older. *PLoS One* 2012;7:e41540.10.1371/journal.pone.004154.
24. King DE, Xiang J. Glucosamine/Chondroitin and Mortality in a US NHANES Cohort. *J Am Board Fam Med.* Nov-Dec 2020; 33(6):842-7. doi: 10.3122/jabfm.2020.06.200110.
25. Ma H, Li X, Sun D, et al. Association of Habitual Glucosamine Use with Risk of Cardiovascular Disease: Prospective Study in UK Biobank. *BMJ.* 2019 May 14;365:11628. doi: 10.1136/bmj.11628.
26. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol.* 2012 Aug; 27(8):593-603. doi: 10.1007/s10654-012-9714-6.
27. Mazzucchelli R, Rodriguez-Martín S, Garcia-Vadillo A, et al. Risk of acute myocar-

- dial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. *PLoS One*. 2021 Jul 12;16(7):e0253932. doi: 10.1371/journal.pone.0253932. eCollection 2021.
26. Masola V, Zaza G, Onisto M, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulfoxide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014 Jun;33(3):243-54.
27. Herrero-Beaumont G, Marcos ME, Sa'nchez-Pernaute O, et al. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis: Chondroitin sulphate in atherosclerosis. *Br J Pharmacol*. 2008 Jun;154(4):843-51. doi: 10.1038/bjp.2008.113. Epub 2008 Apr 21.
28. Largo R, Martinez-Calatrava MJ, Sa'nchez-Pernaute O, et al. Effect of a high dose of glucosamine on systemic and tissue inflammation in an experimental model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Jul;297(1):H268-76. doi: 10.1152/ajpheart.00142.2009. Epub 2009 May 1.
29. Xu CX, Jin H, Chung YS, et al. Chondroitin sulfate extracted from the Styela clava tunic suppresses TNF-alpha-induced expression of inflammatory factors, VCAM-1 and iNOS by blocking Akt/NF-kappaB signal in JB6 cells. *Cancer Lett*. 2008 Jun 8;264(1):93-100. doi: 10.1016/j.canlet.2008.01.022. Epub 2008 Mar 4.
30. Chou MM, Vergnolle N, McDougall JJ, et al. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1beta, matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005 Apr;230(4):255-62. doi: 10.1177/153537020523000405.
31. Sakai S, Sugawara T, Kishi T, et al. Effect of glucosamine and related compounds on the degranulation of mast cells and ear swelling induced by dinitrofluorobenzene in mice. *Life Sci*. 2010 Feb 27;86(9-10):337-43. doi: 10.1016/j.lfs.2010.01.001. Epub 2010 Jan 20.
32. Melgar-Lesmes P, Sa'nchez-Herrero A, Lozano-Juan F, et al. Chondroitin Sulphate Attenuates Atherosclerosis in ApoE Knockout Mice Involving Cellular Regulation of the Inflammatory Response. *Thromb Haemost*. 2018 Jul;118(7):1329-39. doi: 10.1055/s-0038-1657753. Epub 2018 Jun 6.
33. Li ZH, Gao X, Chung VC, et al. Associations of Regular Glucosamine Use with All-Cause and Cause-specific Mortality: a Large Prospective Cohort Study. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):829-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217176.
34. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;3(11-2):48-52.
- [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis based on the updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;3(11-2):48-52. (In Russ.)].
35. Veronese N, Demurtas J, Smith L, et al; European Geriatric Medicine Society Special Interest Groups in Systematic Reviews and Meta-Analyses and Arthritis. Glucosamine sulphate: an umbrella review of health outcomes. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Dec 26;12:1759720X20975927. doi: 10.1177/1759720X20975927. eCollection 2020.
36. Reginster JY, Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Jan;33(1):37-47. doi: 10.1007/s40520-020-01643-8. Epub 2020 Jul 7.
37. Rubio-Terres C, Grupo del estudio VECTRA. An economic evaluation of chondroitin sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Data from the VECTRA study. *Reumatol Clin*. Jul-Aug 2010;6(4):187-95. doi: 10.1016/j.reuma.2009.12.009. Epub 2010 Jun 24.
38. Yang W, Sun C, He SQ, et al. The Efficacy and Safety of DiseaseModifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis – a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2021 Jul;36(7):2085-93. doi: 10.1007/s11606-021-06755-z.
39. Owens S, Wagner P, Vangsness C. Recent Advances in Glucosamine and Chondroitin Supplementation. *J Knee Surg*. 2004 Oct;17(4):185-93. doi: 10.1055/s-0030-1248220.
40. Zhu X, Sang L, Wu D, et al. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jul 6;13(1):170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5.
41. Meng Z, Liu J, Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2022 Jan 13. doi: 10.1007/s00402-021-04326-9. Online ahead of print.
42. Алексеева ЛИ, Чичасова НВ, Мендель ОИ. Результаты применения препарата артра® при гонартрозе. Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):10. [Alekseeva LI, Chichasova NV, Mendel' OI. Results of the use of the drug artra® in gonarthrosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(2):10. (In Russ.)].
43. Алексеева ЛИ, Чичасова НВ, Мендель ОИ. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России. Русский медицинский журнал. 2005;13(24): 637-1640. [Alekseeva LI, Chichasova NV, Mendel' OI. Rational choice of basic therapy for osteoarthritis. Results of an open randomized multicenter study of the drug ARTRA® in Russia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(24): 637-1640. (In Russ.)].
44. Верткин АЛ, Наумов АВ. Деформирующий остеоартроз: стратегия ведения пациентов при соматической патологии. Русский медицинский журнал. 2007;15(4):319-24. [Vertkin AL, Naumov AV. Deforming osteoarthritis: a strategy for managing patients with somatic pathology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;15(4):319-24. (In Russ.)].
45. Мендель ОИ, Наумов АВ, Алексеева ЛИ и др. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф. Русский медицинский журнал. 2010;18(6):400-4. [Mendel' OI, Naumov AV, Alekseeva LI, et al. Osteoarthritis as a risk factor for cardiovascular disasters. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;18(6):400-4. (In Russ.)].
46. Родионова СС, Еськин НА, Матвеева НЮ, Морозова НС. Рациональный выбор лечения начальных стадий гонартроза у пациентов, страдающих системным остеопорозом. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2014;(2):52-6. [Rodionova SS, Es'kin NA, Matveeva NYu, Morozova NS. Rational choice of treatment of the initial stages of gonarthrosis in patients suffering from systemic osteoporosis. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2014;(2):52-6. (In Russ.)].
47. Родионова СС, Еськин НА. Комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина (препарат артра) для купирования боли и снижения потребления нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с I-II стадиями остеоартроза коленных суставов. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016;(1):67-72. [Rodionova SS, Es'kin NA. Combination of chondroitin sulfate and glucosamine (arthra drug) for pain relief and reduction of consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with stages I-II osteoarthritis of the knee joints. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;(1):67-72. (In Russ.)].
48. Алексеева ЛИ, Алексеев ВВ, Баринов АН и др. Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):16-20. [Alekseeva LI, Alekseev VV, Barinov AN, et al. New approaches to the treatment of nonspecific pain in the lower back. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1): 16-20. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.02.2022/17.03.2022/21.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «STADA». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by STADA. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

Земфира Садуллаевна Алекберова (к 90-летию со дня рождения)



18 февраля 2022 г. исполнилось 90 лет Земфире Садуллаевне Алекберовой, доктору медицинских наук, профессору, ведущему научному сотруднику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). Земфира Садуллаевна родилась в семье врачей — Садуллы Гаджиевича Алекберова, кандидата медицинских наук, врача-рентгенолога, и Фатимы Гасановны Рзаевой, доцента, кандидата медицинских наук, фтизиатра. Выбор профессии врача не был для нее случайным, с детских лет она знала, что быть врачом — значит приносить пользу людям.

В 1955 г. Земфира Садуллаевна окончила Дагестанский медицинский институт, а затем клиническую ординатуру и аспирантуру I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, а в 1963 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Липиды крови и влияние на них стероидной терапии при некоторых коллагеновых заболеваниях». Земфира Садуллаевна стояла у истоков изучения проблемы развития раннего атеросклероза и его связи с воспалением, которая продолжает широко обсуждаться и сегодня. С 1964 по 1970 г. она работала ассистентом кафедры Дагестанского медицинского института, а в 1970 г. поступила в докторантуру Института ревматологии РАМН, где в 1974 г. успешно защитила докторскую диссертацию, темой которой стала вирусная этиология системной красной волчанки. В наши дни вирусная этиология как провоцирующий фактор развития аутоиммунных нарушений вновь становится актуальной.

С 1974 г. вся деятельность Земфиры Садуллаевны неразрывно связана с ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, здесь она прошла путь от старшего научного сотрудника до руководителя отделения иммунопатологии (позже — отделение ревмоэндокринологии, отделение системных ревматических заболеваний).

Земфиру Садуллаевну всегда отличало умение видеть новые, перспективные направления в науке. Во многом благодаря ее энергии, научному предвидению, незаурядным организаторским способностям в отечественную ревматологию и смежные дисциплины вошли и получили дальнейшее раз-

витие такие проблемы, как нарушение транспорта липидов, роль вирусов в провокации аутоиммунных нарушений, половой диморфизм ревматических заболеваний, эндокринная патология при системной красной волчанке и ревматоидном артрите, позднее начало системной красной волчанки. Она была инициатором изучения антифосфолипидного синдрома в России, которое началось практически одновременно с

его выделением как симптомокомплекса в мировой литературе в 1985 г. А уже в 1989 г. под руководством З.С. Алекберовой в Институте ревматологии РАМН была защищена первая в России диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук, посвященная антифосфолипидному синдрому. Много внимания Земфира Садуллаевна уделяла изучению течения беременности при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Длительное время она возглавляла российско-польское сотрудничество по проблеме антифосфолипидного синдрома.

В 2007 г. вышла в свет монография З.С. Алекберовой «Болезнь Бехчета», которая стала итогом ее собственных наблюдений более 300 таких пациентов и исследований клинико-генетических особенностей этого заболевания.

Профессор З.С. Алекберова — автор более 300 печатных работ, в том числе монографий и изобретений. Под ее руководством выполнены 23 кандидатские и 4 докторские диссертации. Профессор З.С. Алекберова успешно представляла российскую ревматологию за рубежом. Ее доклады получили признание на международных конгрессах и конференциях.

Земфиру Садуллаевну знают и ценят как ученого, педагога, друга ревматологи всей страны. Она пользуется заслуженным авторитетом как великолепный клиницист, мудрый педагог, много сделавший для подготовки кадров ревматологов.

Редакционная коллегия журнала «Современная ревматология», коллектив НИИР им. В.А. Насоновой, многочисленные ученики от всей души поздравляют Земфиру Садуллаевну с юбилеем, желают ей крепкого здоровья, бодрости духа и дальнейших творческих успехов.